

Rappels d'immunologie fondamentale

Démarche coordonnée par le Dr Aurore COLLET, Département d'Immunologie de l'Université de Lille

Récepteurs de l'immunité innée

Abderrahmane ELHANNANI

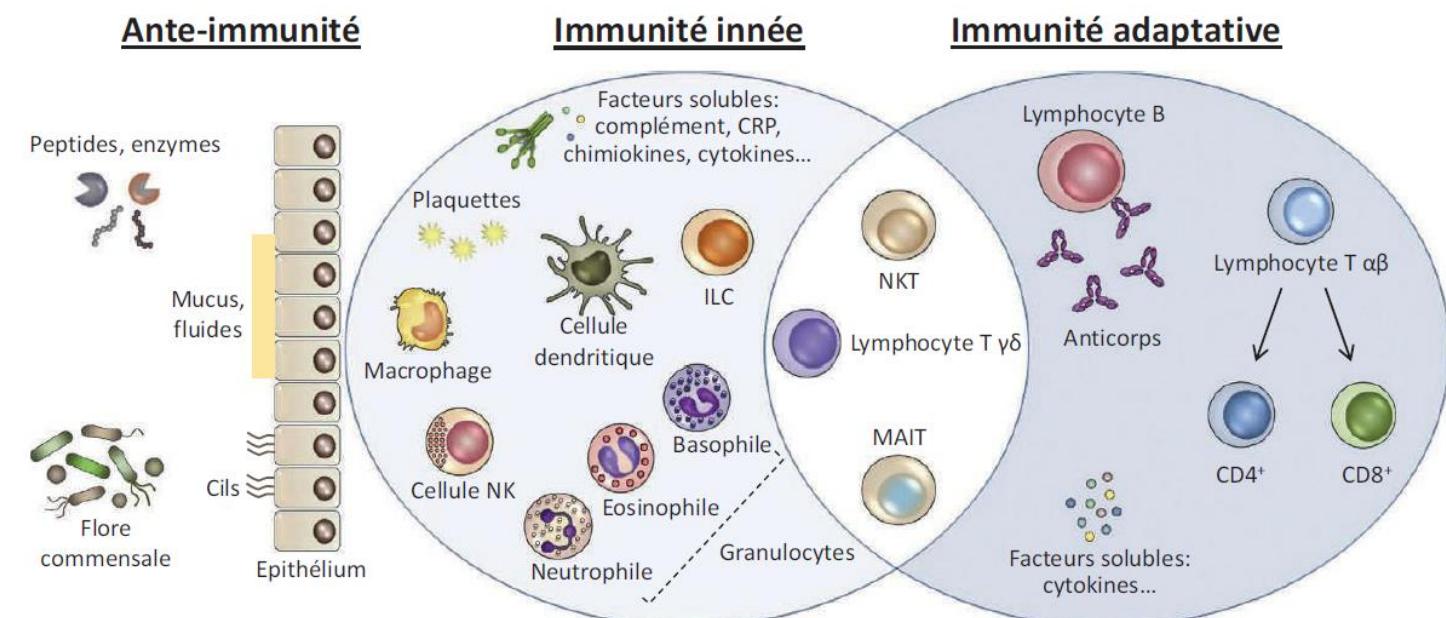
Institute for Translational Research in Inflammation – Unité INSERM U1286

Département d'Immunologie - Université de Lille – UFR3S



Réponse immunitaire innée ou naturelle :

- Mécanisme de défense **ancestral**
- Réponse d'action **rapide, non adaptative**
 - Non spécifique d'un antigène précis et sans « mémoire »
 - **Basée sur des capteurs de danger, liés à l'agression par un agent étranger ou à la souffrance cellulaire**
- 2 types d'effecteurs :
 - **Solubles** : **complément** (cf. capsule vidéo dédiée, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation)
 - **Cellulaires** : **cellules phagocytaires (PNN/macrophages)**, cellules NK



I) 2 types de motifs moléculaires **invariants** reconnus par l'immunité innée :

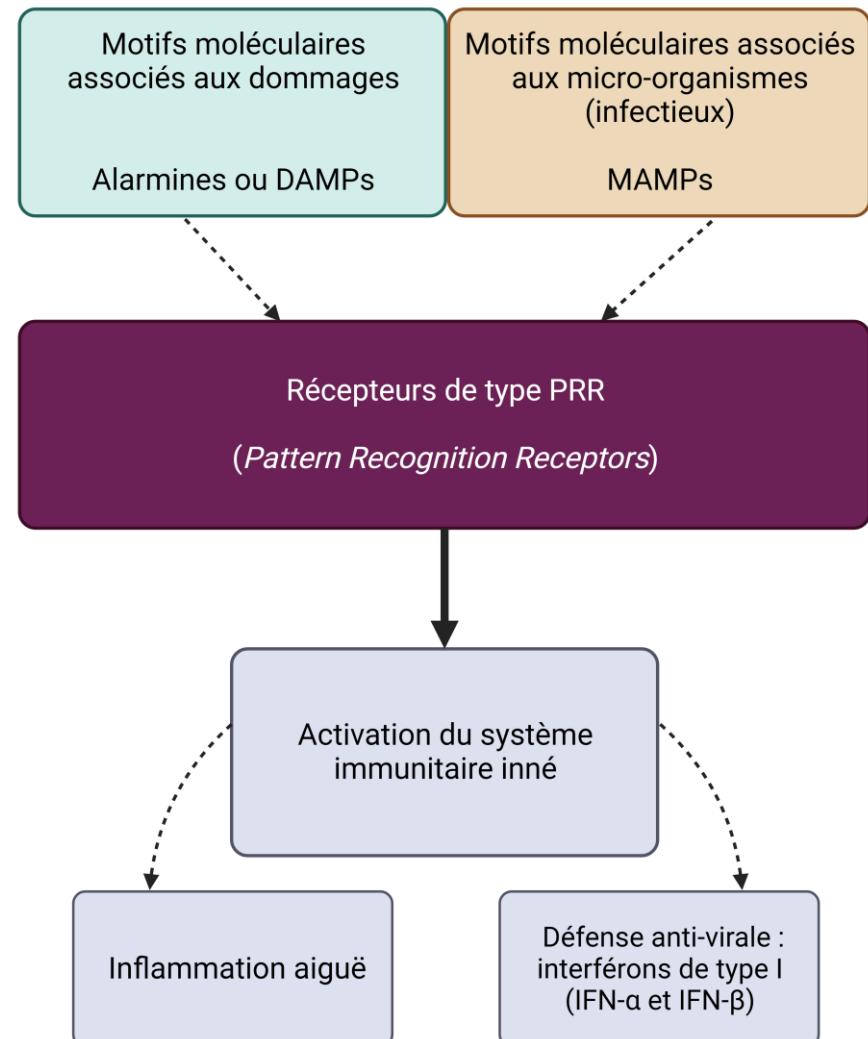
- Associés aux micro-organismes (MAMPs, *anciennement appelés PAMPs*)
- Associés à des dommages (DAMPs ou alarmes)

II) Des « immunorécepteurs » de l'immunité innée :

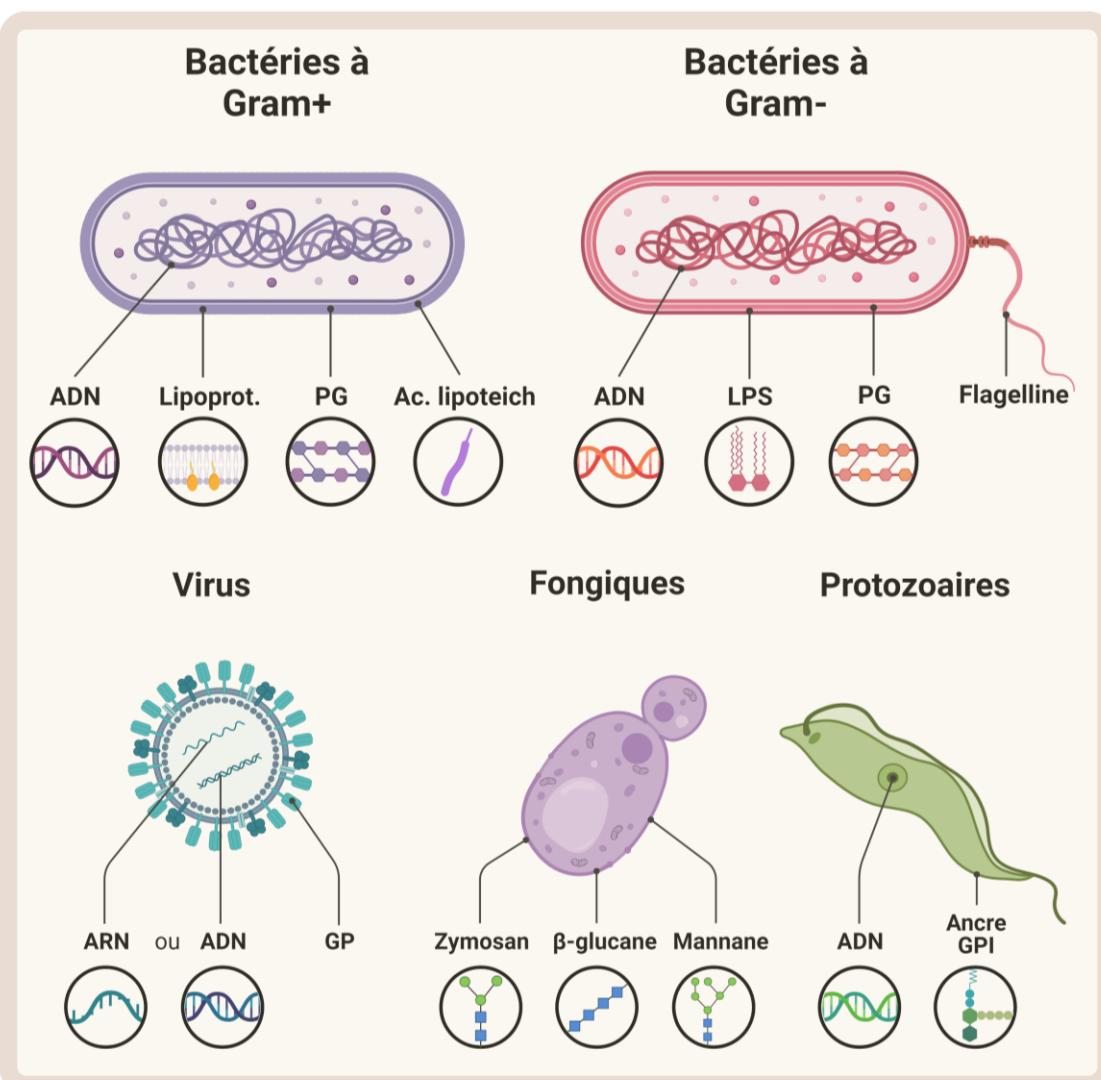
- Les **PRR** (*Pattern Recognition Receptors*)
- Présents dans différents types cellulaires :
 - Cellules dendritiques
 - Cellules phagocytaires : monocytes/macrophages, PNN
 - Lymphocytes B (pour certains types)
 - Cellules épithéliales intestinales, *cellules endothéliales*
- Avec différentes localisations au sein des cellules :
 - Membranaires**
 - Ou **intracellulaires** (intracytosoliques ou endosomaux)

III) Activation de l'immunité innée : 2 réactions principales

- Réponse inflammatoire**
- Immunité innée antivirale**
 - Rôle des interférons (IFN) de type I : *IFN α et β*



Les MAMPs



Reconnaissance de motifs moléculaires invariants exprimés par des micro-organismes différents (*PAMPs, Pathogen Associated Molecular Patterns*) :

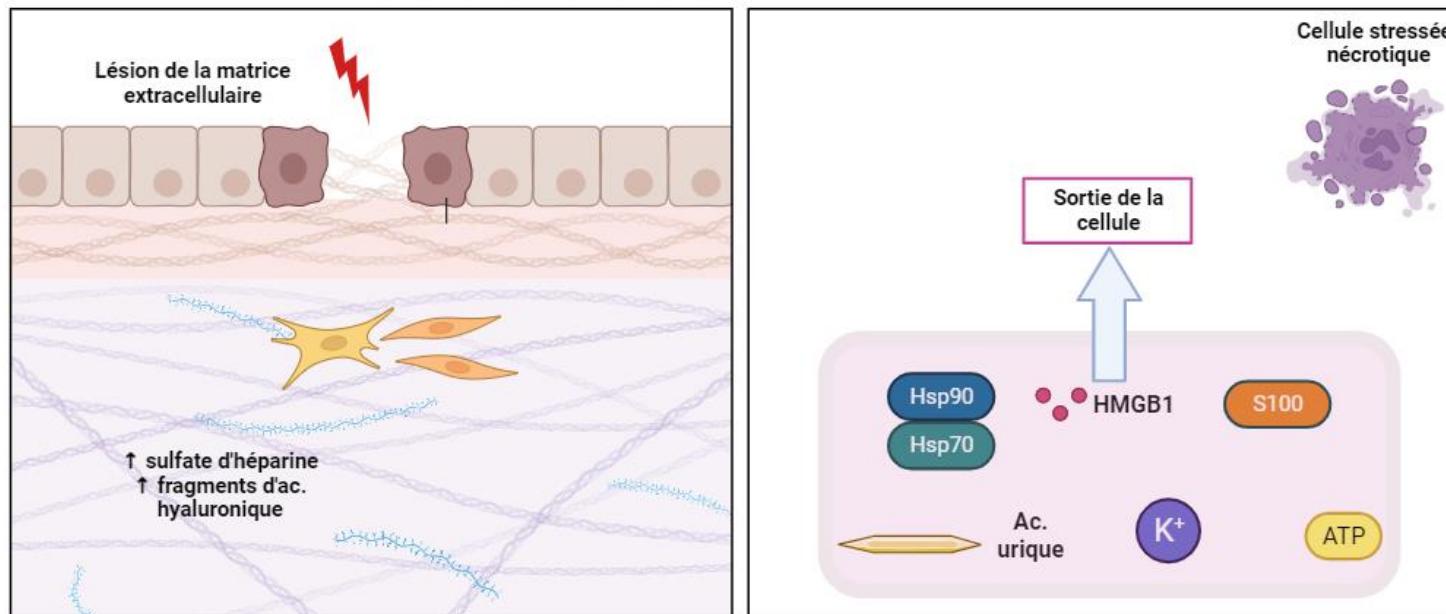
- **À la surface des micro-organismes**
- **Ou de leurs produits de dégradation** (après phagocytose) comme les acides nucléiques
 - Oligonucléotides CpG non méthylés de l'ADN = ADN « étranger »
 - ARN simple brin endosomal
 - ARN double brin (réplication virale) ou ADN cytosolique

Nouvelle appellation : les MAMPs
(*Microbe Associated Molecular Patterns*)

Charles Janeway



Les DAMPs ou alarmines



Concept de signal de danger :

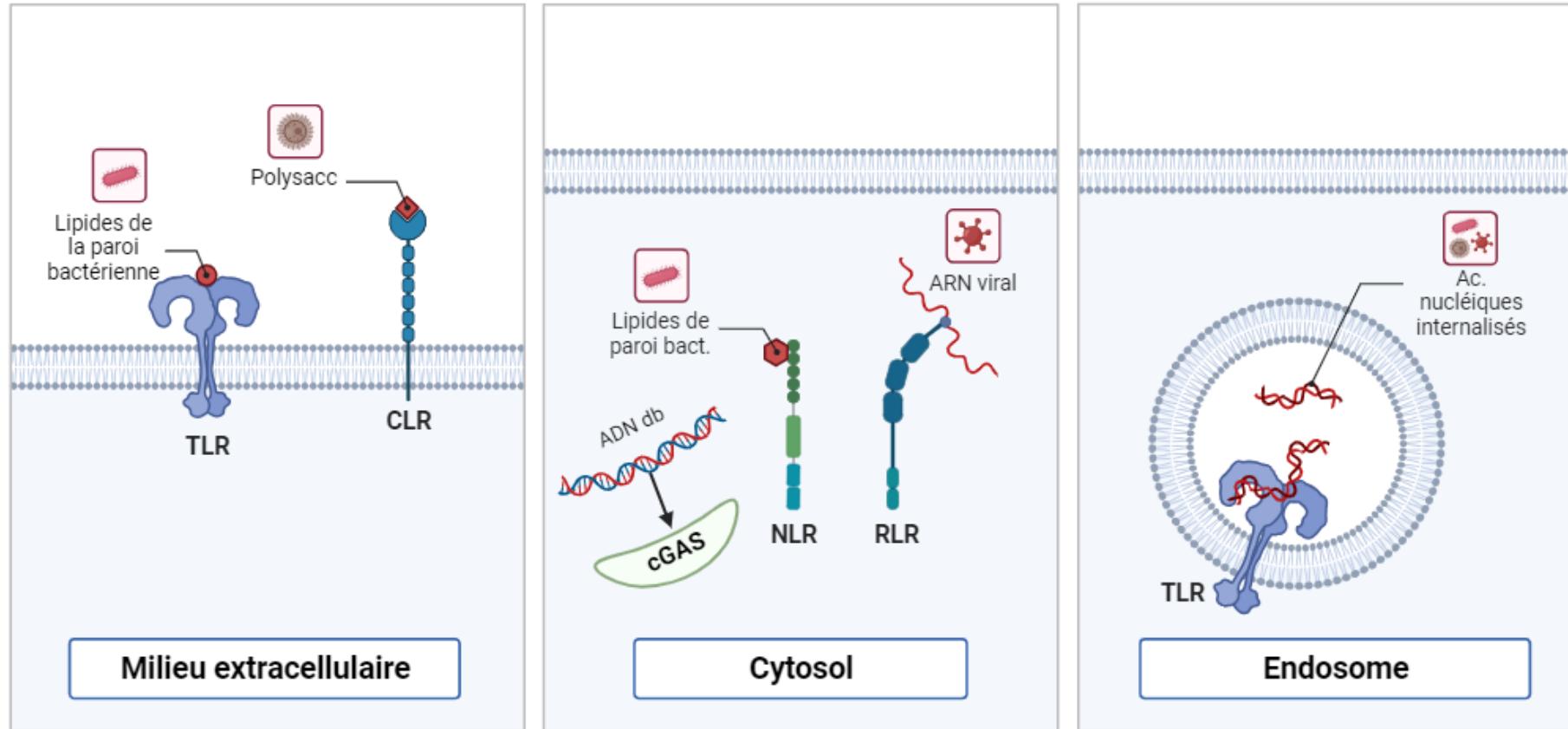
Reconnaissance des produits issus de l'hôte en situation de stress : **DAMPs** (Damage Associated Molecular Patterns) ou « alarmines »

- Molécules normalement intra-cellulaires (IC), libérées en extra-cellulaire (EC)
- Molécules dérivées de la matrice extra-cellulaire (MEC)
- Efflux d'ions (potassium)

Polly Matzinger



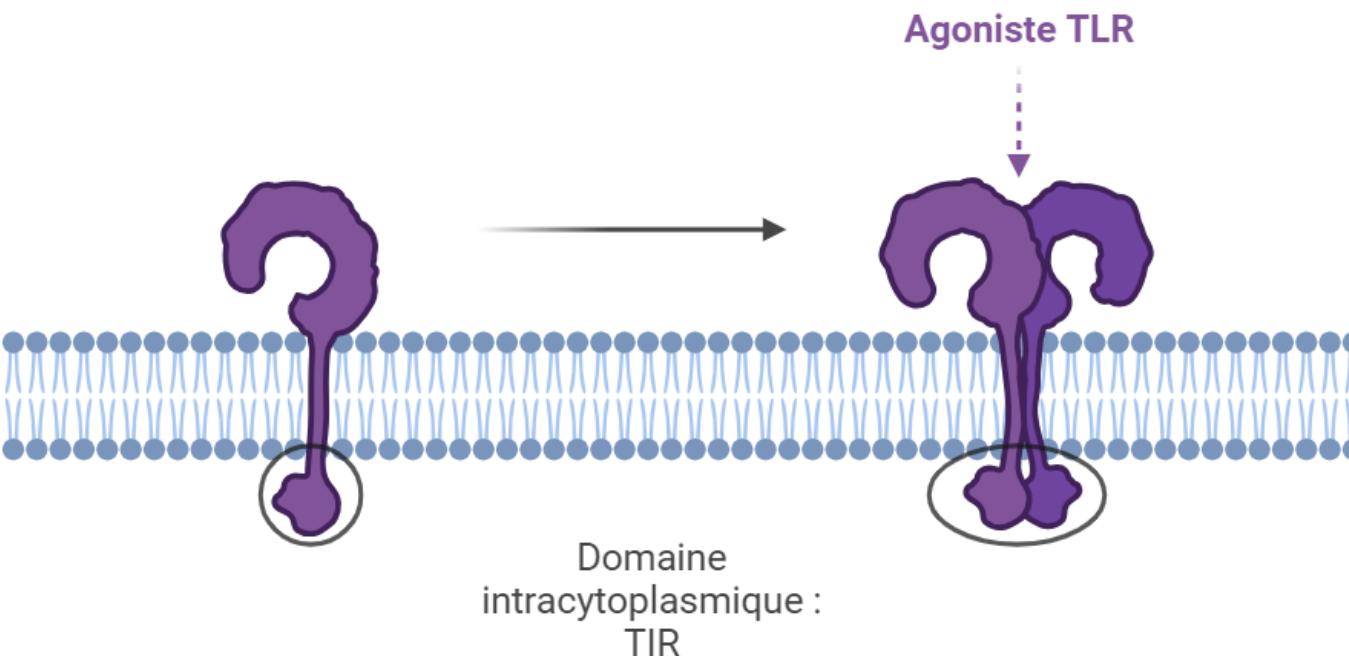
Les PRR : les « immunorécepteurs » de l'immunité innée



5 grandes familles de récepteurs cellulaires de l'immunité innée :

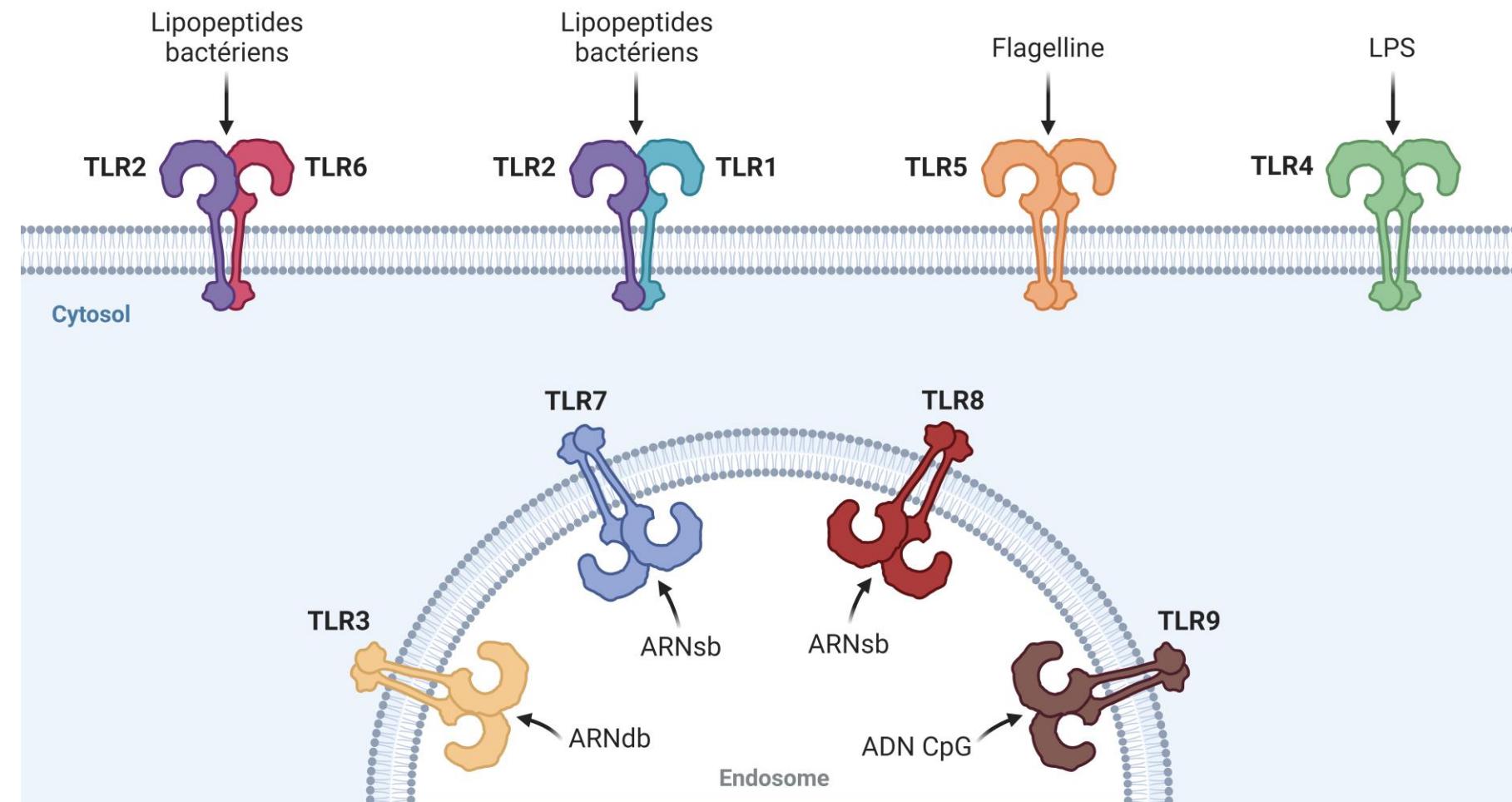
- **TLR** : *Toll-like receptors*, récepteurs de type Toll
- **CLR** : *C-type lectin receptors*, récepteurs de type lectine C
- **NLR** : *NOD-like receptors*, récepteurs de type NOD
- **RLR** : *RIG-like receptors*, récepteurs de type RIG
- **CDS** : *cytosolic DNA sensors*, détecteurs ou senseurs cytosoliques d'ADN

Les récepteurs de type *Toll* (TLR)



- **Homologues à la protéine Toll** (rôle embryonnaire et antifongique découvert chez la drosophile)
- **10 TLR différents chez les vertébrés**, phylogénétiquement conservés
- Protéines **dimériques, transmembranaires** :
 - 1 domaine EC composé de motifs riche en leucine
 - 1 domaine transmembranaire (TM)
 - 1 domaine de **signalisation** cytoplasmique : le **domaine TIR** (*Toll-like interleukin-1 récepteur*)

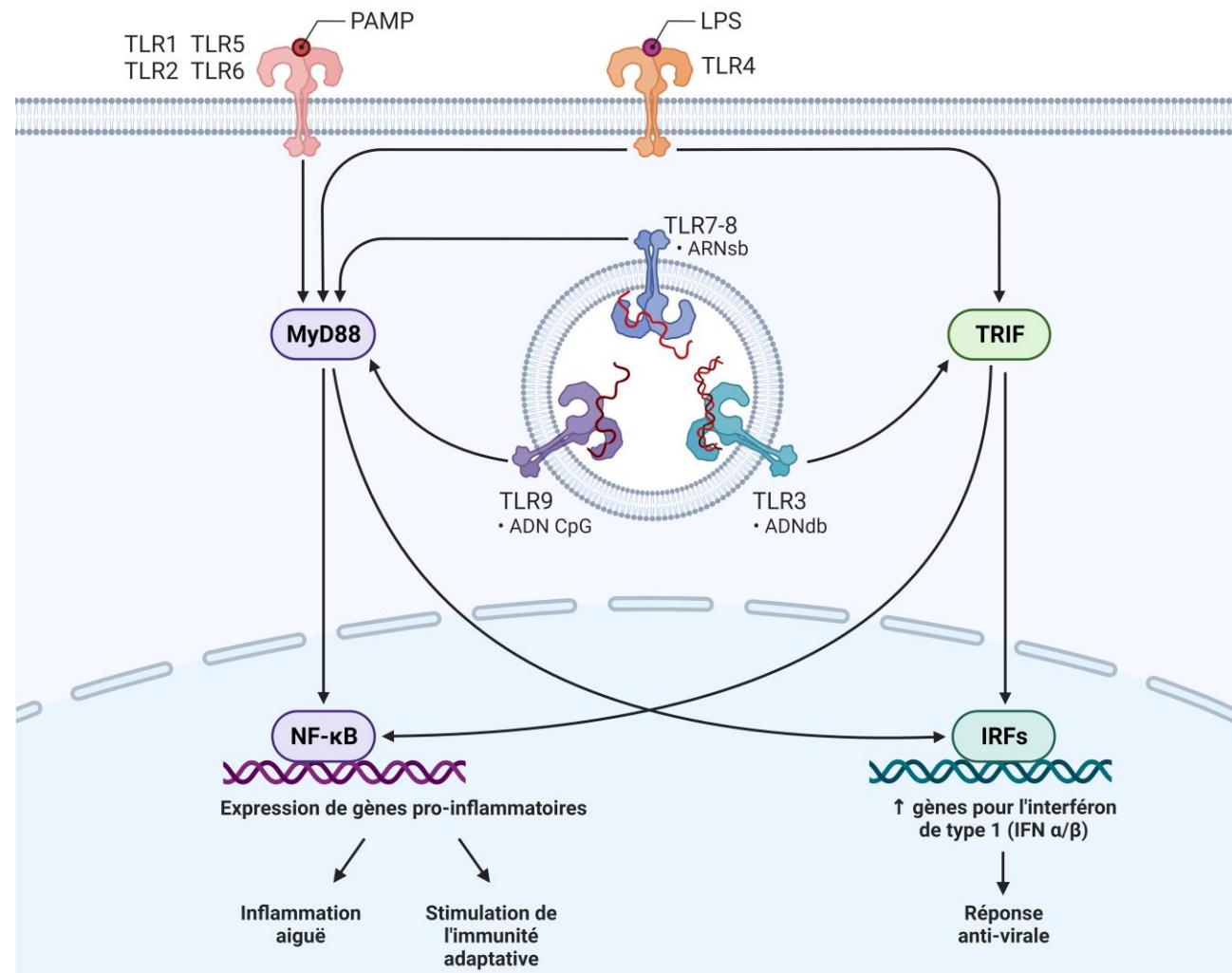
Les TLR reconnaissent différents ligands



2 groupes de TLR :

- Les TLR **membranaires**
 - Reconnaissent des **composants de la paroi bactérienne** +++
- Les TLR **endosomaux**
 - Reconnaissent des **acides nucléiques** (après dégradation d'un micro-organisme)

2 voies principales de signalisation des TLR



2 voies principales avec 2 facteurs de transcription (FT) activés par les signaux provenant des TLR :

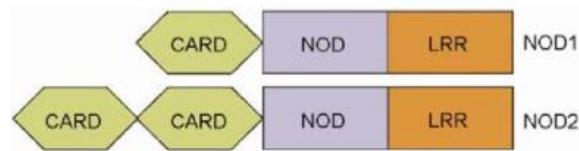
Voie MyD88 :

- Active NF-κB (*nuclear factor-kappa B*) : favorisant l'expression de gènes impliqués dans **l'inflammation**

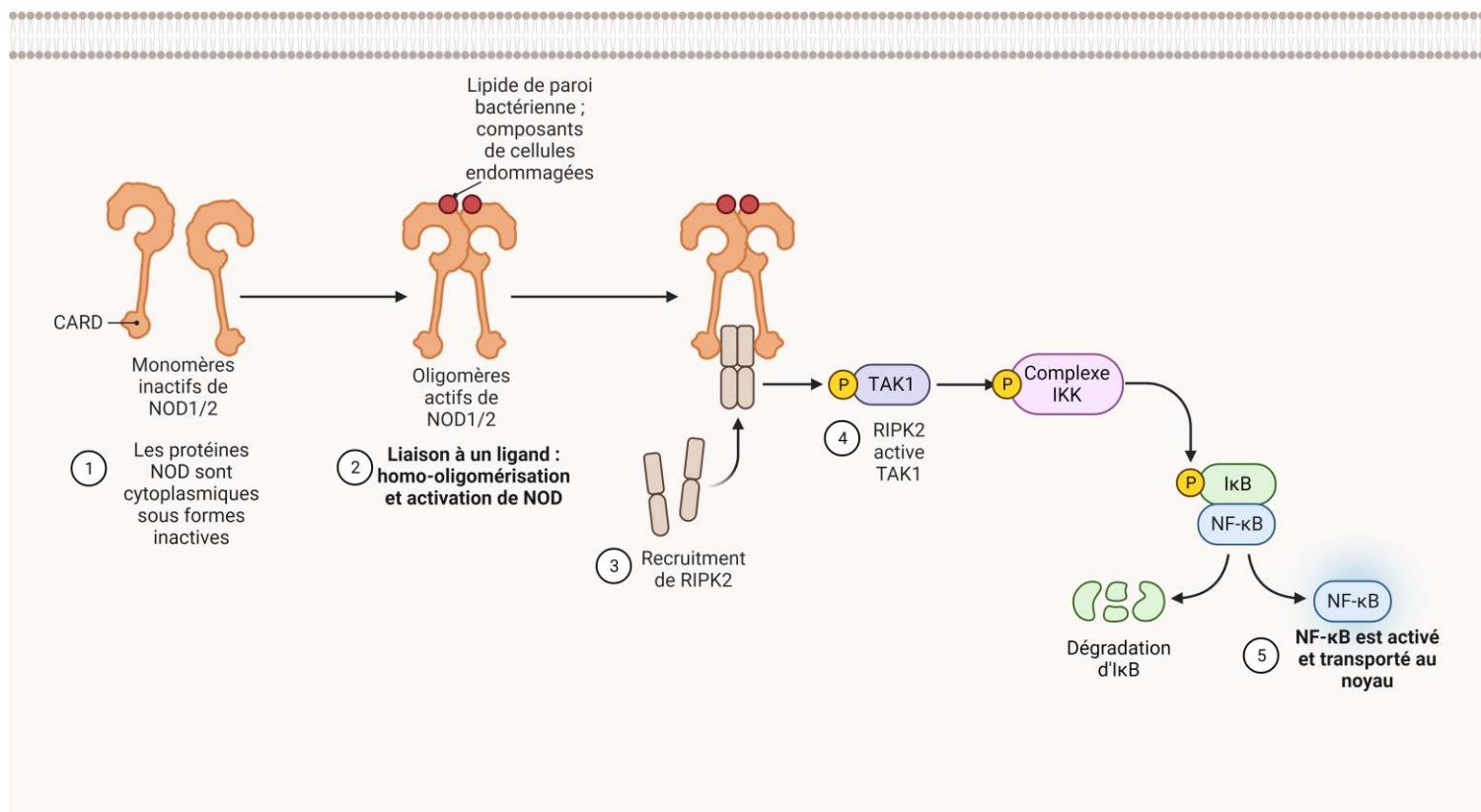
Voie TRIF :

- Active des FT de la famille **IRFs** (*interferon regulatory factors*), stimulant l'expression des gènes des **interférons de type I** : **réponse antivirale**

Les récepteurs de type *NOD* (NLR)



Rôle : détection de MAMPs/DAMPs **cytosoliques**



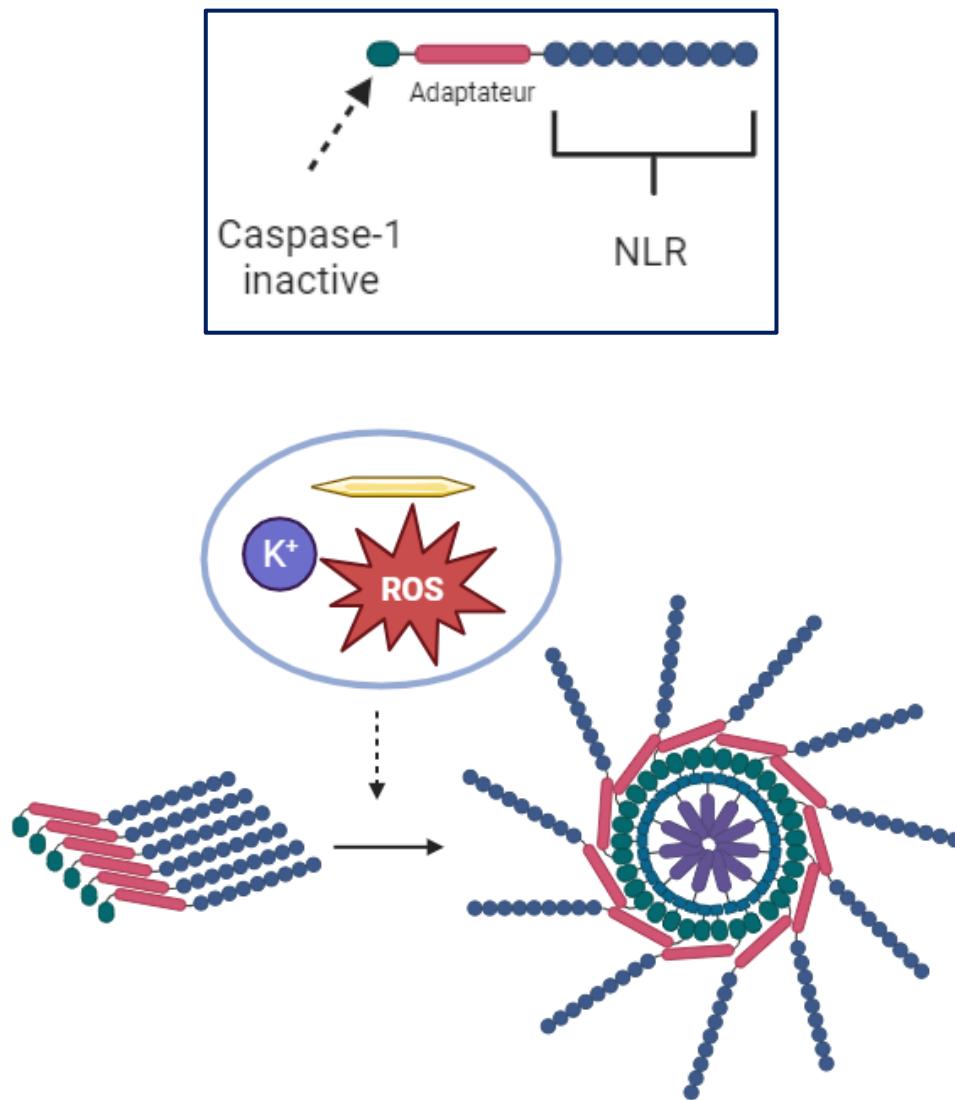
Récepteurs solubles, intracellulaires :

- 1 domaine composé de motifs riches en leucine
- **1 domaine d'oligomérisation nucléotidique : NOD** (*nucleotide oligomerization domain receptors*)
- Pour NOD1/2 : un/des domaine(s) N-terminal(ux) **CARD**
 - *Domaines apparentés à une caspase*

Exemple : NOD1/NOD2

- Expression dans les cellules épithéliales et phagocytaires intestinales
- Déetectent des composants bactériens (peptidoglycane)
- Induisent l'activation de la voie NF-κB

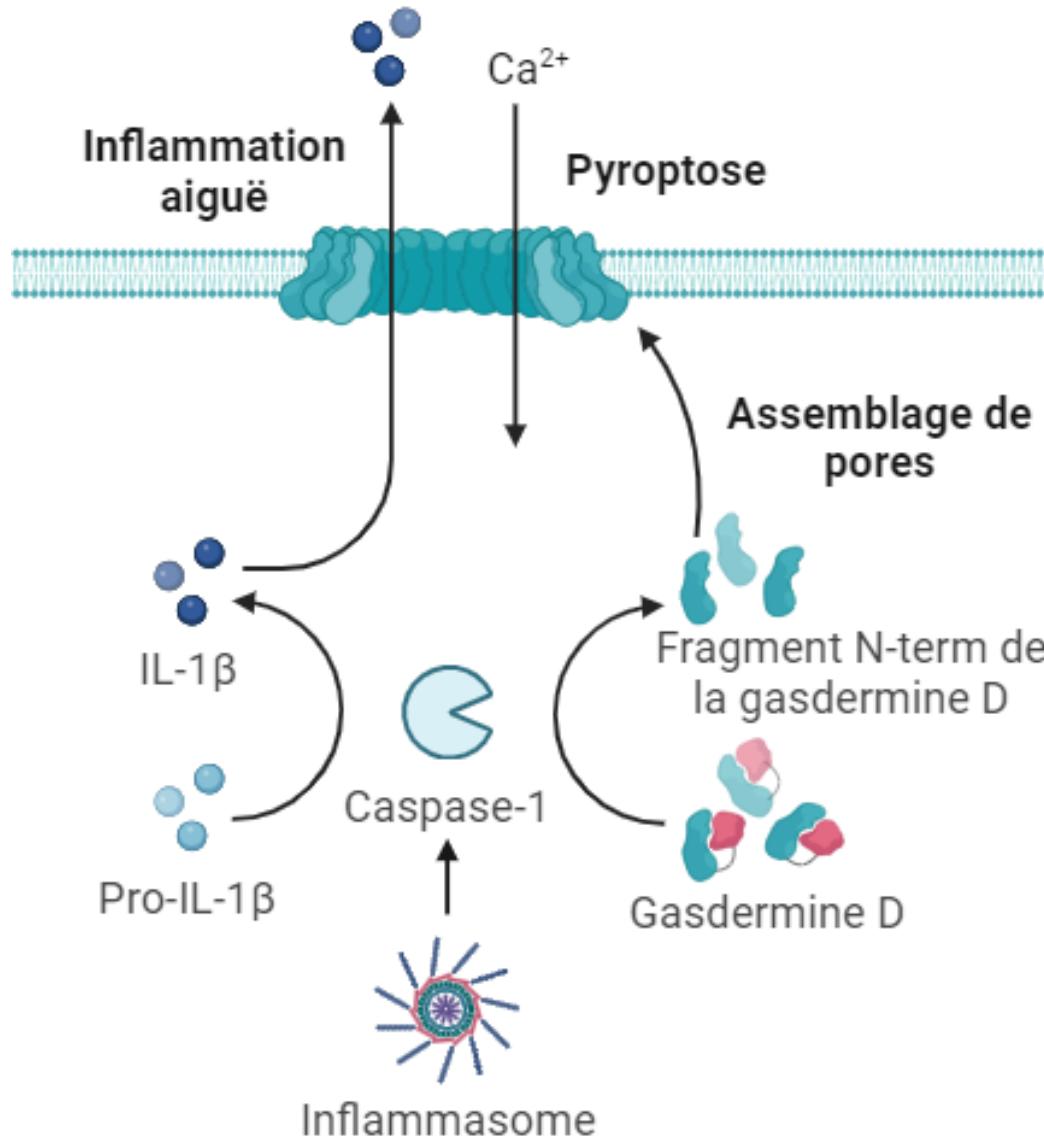
L'inflammasome – Structure



Les NLR participent à l'assemblage des inflammasomes

- Complexes multiprotéiques qui s'assemblent dans le cytosol des cellules en réponse à des perturbations
 - **Au sein des macrophages et cellules dendritiques**
- Une triade commune :
 - Un **détecteur = un NLR**
 - Une **caspase-1 inactive**
 - Un **adaptateur** qui relie les 2
- Stimulation de l'inflammasome par différents MAMPs/DAMPs :
 - *ATP*
 - *Dérivés réactifs de l'oxygène*
 - *Cristaux d'acide urique, sortie de K⁺*

L'inflammasome – Implications



Activation de la caspase-1 :

- **Inflammation +++**

- La caspase-1 permet l'activation puis la libération de cytokines inflammatoires de la **superfamille de l'IL-1** (principalement l'**IL-1 β** et l'**IL-18**)

- **Pyroptose (forme de mort cellulaire)**

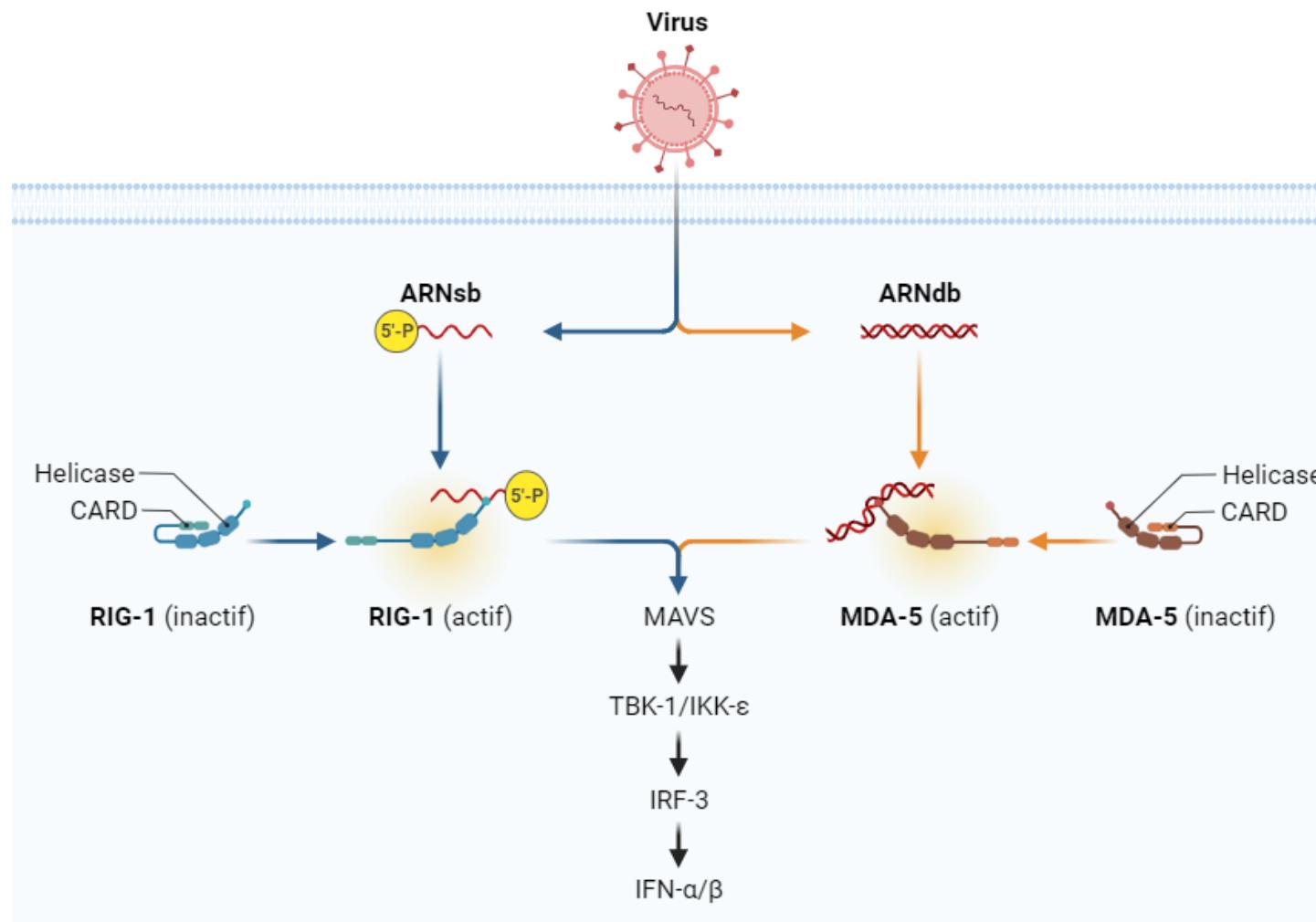
- La caspase-1 permet un clivage de la **gasdermine D**
- Formation d'un canal membranaire avec afflux d'ions puis mort cellulaire



Implication :

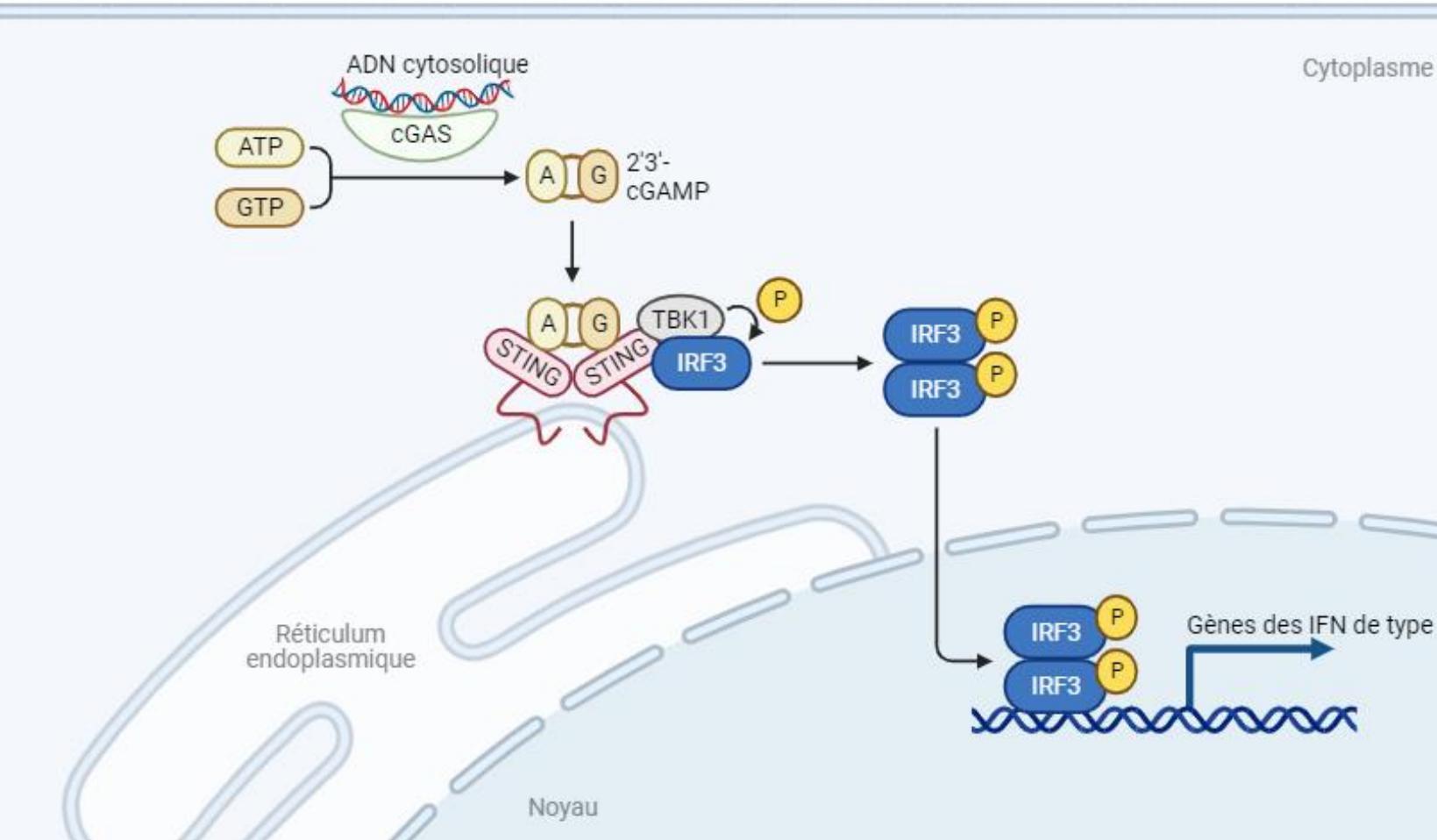
- Mutation gain de fonction sur NLRP3 : prédisposition à des syndromes auto-inflammatoires : cryopyrinopathies (CAPS)

Les récepteurs de type RIG (RLR)

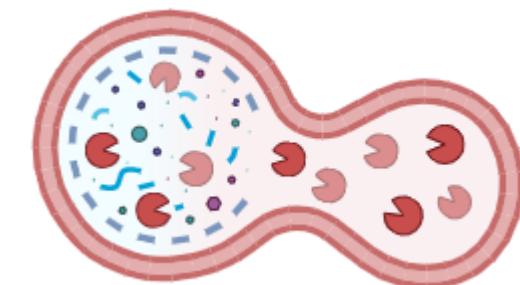


- **Récepteurs cytoplasmiques, solubles**
 - Comportent des hélicases et des domaines CARD
 - **Reconnaissent l'ARN viral cytoplasmique**
- 2 caractérisés :
 - **RIG-I** (*retinoic acid-inducible gene 1*)
 - **MDA5** (*melanoma differentiation-associated gene 5*).
- **But : induisent la production d'interférons de type I** (réponse antivirale)

Les senseurs cytosoliques d'ADN (cGAS)

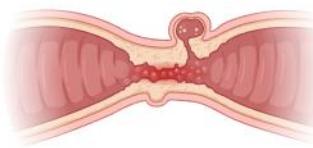


- Reconnaissent l'ADN bactérien double brin dans le cytosol
- Enzyme cGAS permettant l'activation de la **protéine STING** (*stimulator of IFN genes*)
- 2 réponses :
 - Expression des gènes des interférons de type 1
 - Stimulation de l'autophagie (dégradation des organites dans les lysosomes)



- **Polymorphismes/déficits prédisposants :**

- Mutations **NOD2/CARD15** : associées à la maladie de Crohn
- Mutations **TLR3/MyD88** : infections récurrentes sévères



- Implication des ligands de TLR/NLR comme **adjuvants** :

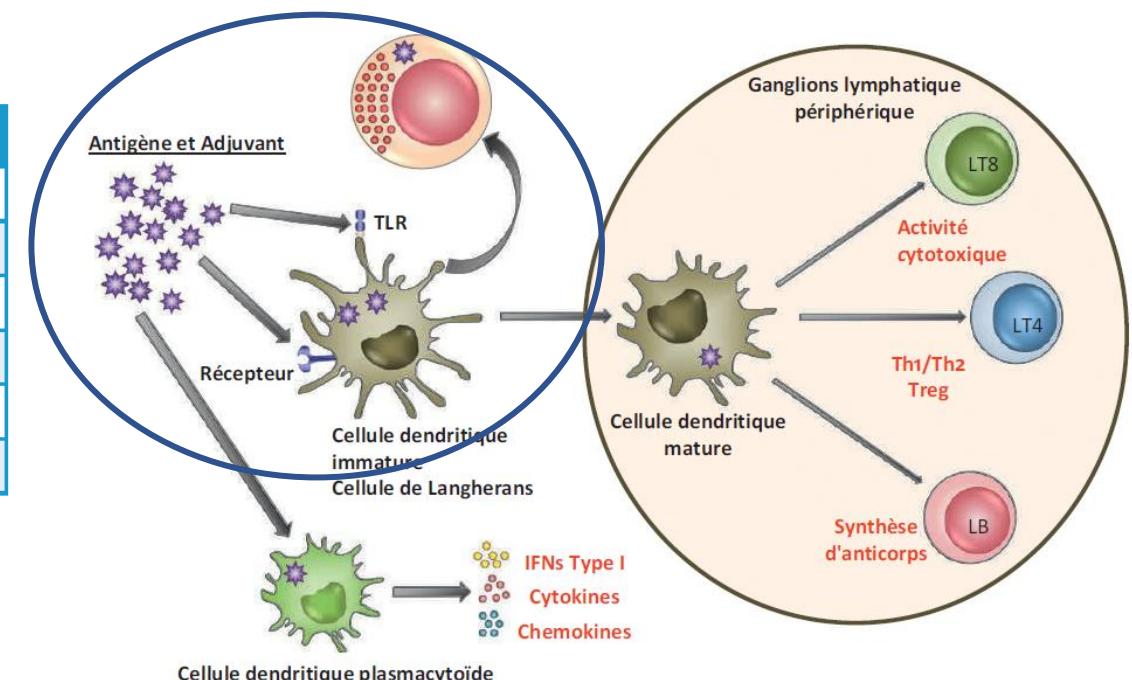
- *Agoniste de TLR7 : Imiquimod*
 - *Traitements des infections génitales à HPV et de certaines lésions cancéreuses cutanées*
- Autres agonistes utilisés comme **adjuvants en vaccination anti-infectieuse** :



Récepteurs	Vaccins
TLR2	BCG, anti-hemophilus, anti-pneumoccique PS*
TLR3	BCG, anti-pneumoccique PS*, anti-HPV
TLR7	Anti-amarile, anti-grippal (VAA)**
TLR9	Anti-amarile
TLR10	Anti-amarile
NOD1, NOD2	Anti-pneumoccique PS*

*PS = polysaccharidique

**VVA = vaccin vivant atténué



Take-home messages

- **PRR : différents types** de récepteurs **invariants** répondant à différents capteurs de danger :
 - Associés aux dommages cellulaires : les **DAMPs ou alarmines**
 - Associés à des micro-organismes : les **MAMPs** (anciennement PAMPs)



- **TLR :**
 - Sur les membranes plasmiques et endosomales
 - 2 voies d'action :
 - Voie MyD88 : activation de NF-κB => **inflammation**
 - Voie TRIF : activation des IRFs => **défense antivirale (par les IFN de type I)**
 - Immunointervention par les ligands des TLR : **adjuvants en vaccination anti-infectieuse**



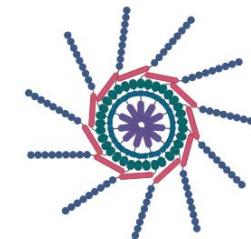
NF-κB

IFN α , IFN β



- **NLR** : peuvent former un complexe multiprotéique cytosolique dans les macrophages/CD : **l'inflammasome**

- Triade avec récepteur NLR + protéine adaptatrice + caspase-1 inactive
 - But principal : **générer les formes actives de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β /IL-18)**



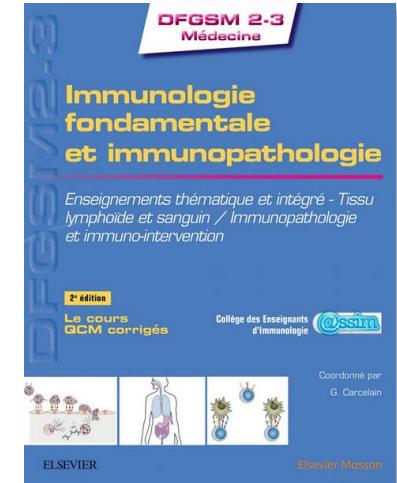
- Polymorphismes génétiques TLR/NLR :
 - Défauts de signalisation prédisposant à des **infections ou maladies auto-immunes**

Merci de votre attention !



Sources :

- Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (ASSIM), 2018
- *Janeway's Immunobiology 8th edition by Murphy, Kenneth (2014)*
- Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Elsevier Masson



Pour en savoir plus :

<https://moodle.univ-lille.fr/course/view.php?id=40019>

Pour les utilisateurs de l'Université de Lille : lien et QR code permettant l'accès à des ressources complémentaires à propos du thème de la vidéo (nécessite un accès à Moodle)



Collège des Enseignants
d'Immunologie