

Récepteurs de l'immunité innée



Dr. Isabelle CREMER
MCU Université Paris 6
U872 INSERM, équipe 13: Microenvironnement immunitaire et tumeurs
Centre de Recherche des Cordeliers. Paris 6ème

Février 2011

Qu'est-ce-que l'immunité innée?

Définition: L'immunité innée est un mécanisme de défense non spécifique contre les pathogènes et qui est utilisé par l'hôte immédiatement ou dans les quelques heures qui suivent l'exposition à un antigène.

La plupart des cellules du système immunitaire expriment des récepteurs appelés « **Pattern-Recognition Receptors »:PRR.**

Ces récepteurs reconnaissent des molécules aux motifs **structuraux très conservés** présents sur l'enveloppe des micro-organismes mais absents des cellules eucaryotes.

Ces structures reconnues sont appelées « **Pathogen-Associated Molecular Patterns »:PAMPs.**

Comparaison entre immunité innée et adaptative

	Inate immune system		Adaptive immune system
Evolutionary history	Ancient (plants, insects, mammals) Billions of years old		Modern (jawed vertebrates) 400 million years old
Recognition	PAMPs (commonly carbohydrate and lipids)		Specific detail of molecular structure
Receptors	Fixed in genome (invariant) Rearrangement not necessary Non-clonal Diverse cellular distribution	Co-stimulation Education Cooperation ↔	Encoded in gene segments (variability) Rearrangement necessary Clonal Lymphocytes
Self–nonself discrimination	Perfect		Imperfect; hence, autoimmune disease, allergy and allograft rejection
Time to onset	Immediate		Delayed
Memory	No		Yes

TRENDS in Parasitology

Fig. 1. Essential features of the innate and adaptive immune responses. Although differences between innate and adaptive immunity can be conveniently boxed, their mutual co-evolution means that they are functionally dependent on each other for optimal antiparasite responses. This figure is adapted from Ref. [1]. Abbreviation: PAMPs, pathogen-associated molecular patterns.

(McGuinness D.H. *et al.* 2003. Trends in Parasitology 19:312)

Les cellules de l'immunité innée

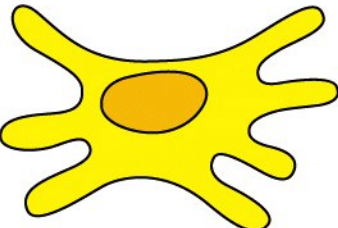
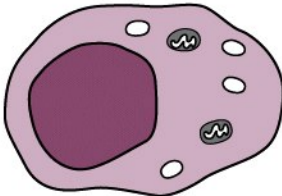
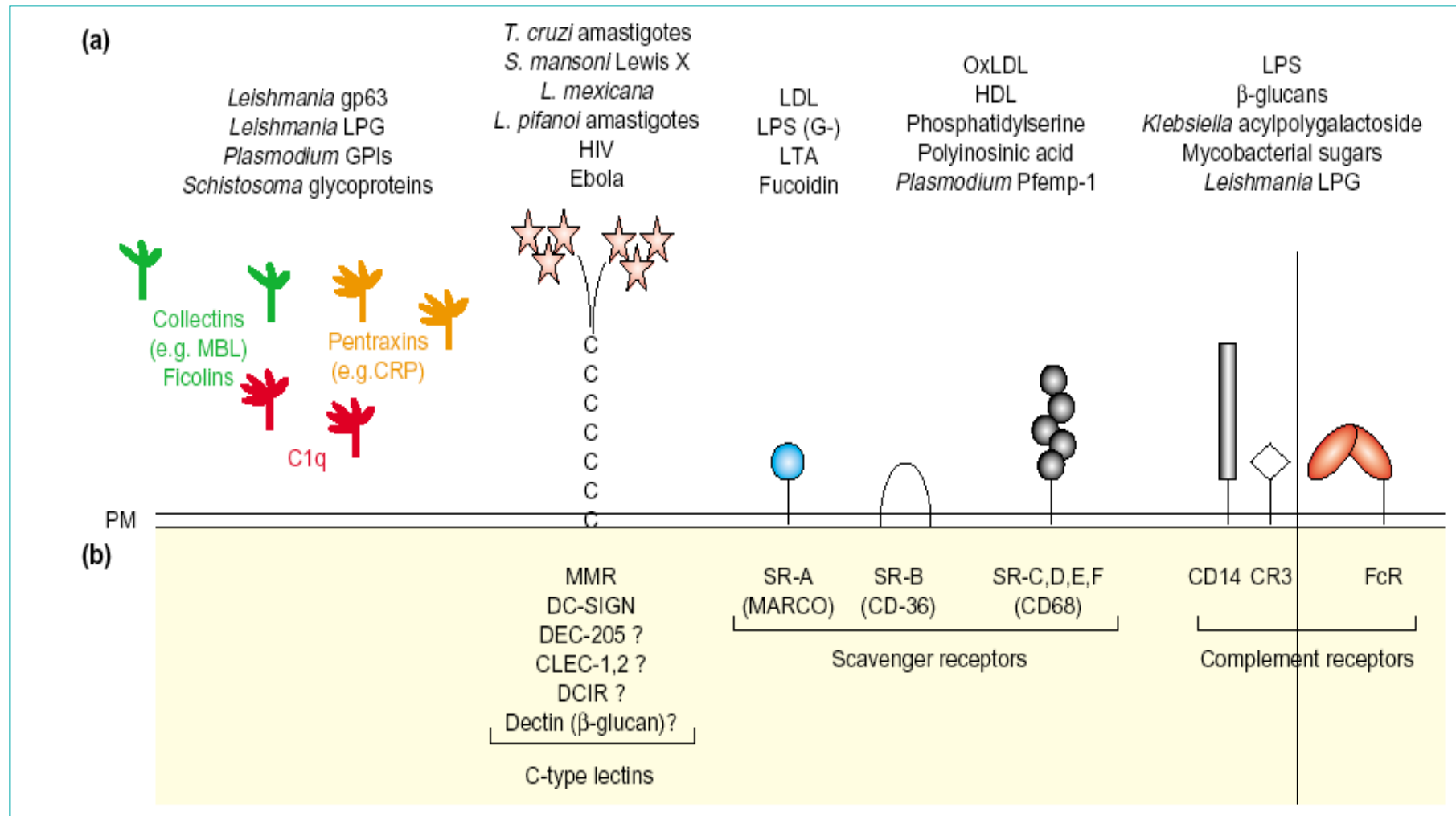
Cell type	 Neutrophils	 Macrophages	 Dendritic cells	 Natural killer cells
Function	Phagocytosis Reactive oxygen and nitrogen species Antimicrobial peptides	Phagocytosis Inflammatory mediators Antigen presentation Reactive oxygen and nitrogen species Cytokines Complement proteins	Antigen presentation Costimulatory signals Reactive oxygen species Interferon Cytokines	Lysis of viral-infected cells Interferon Macrophage activation

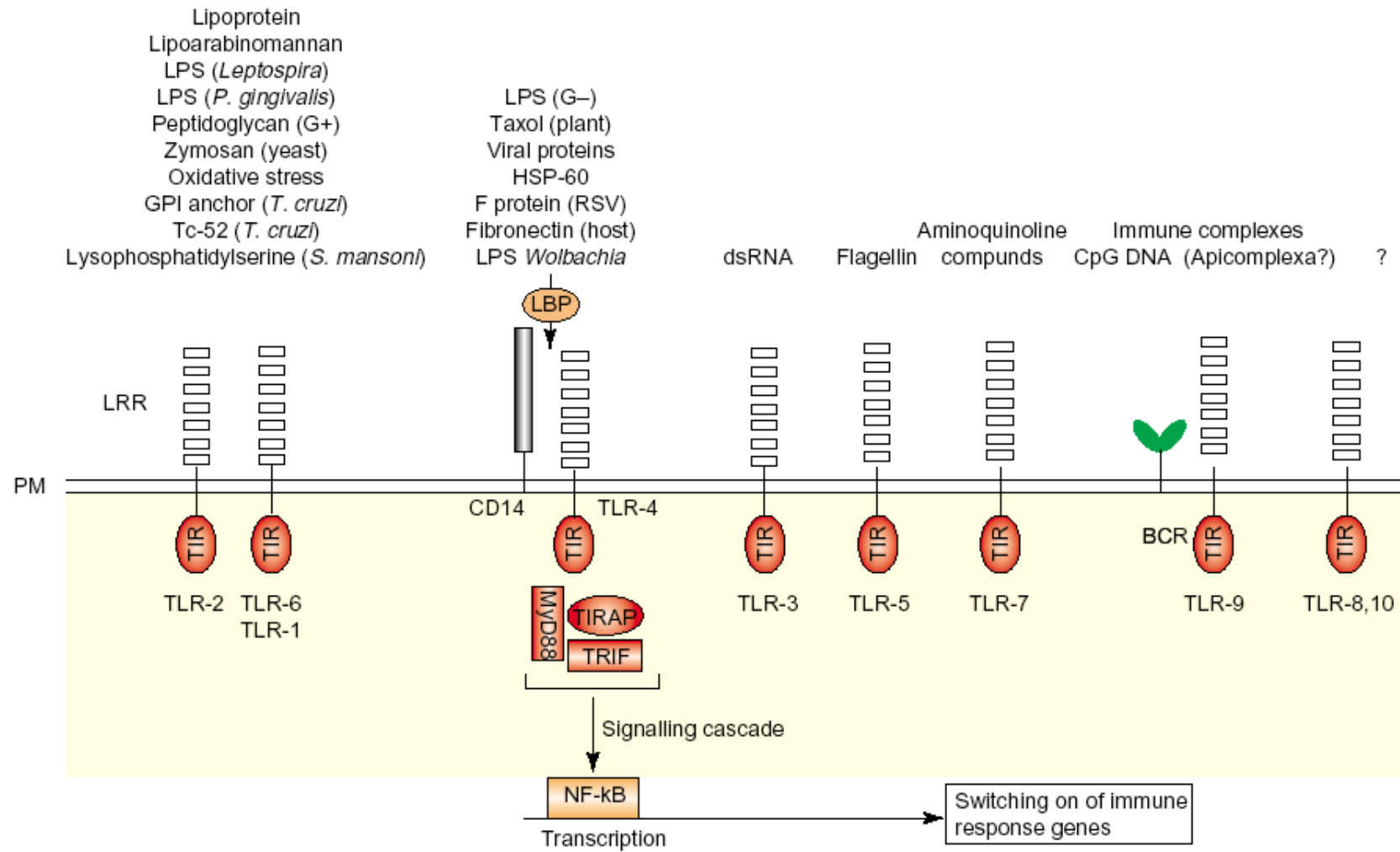
Figure 3-12
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Les récepteurs de l'immunité innée (1)

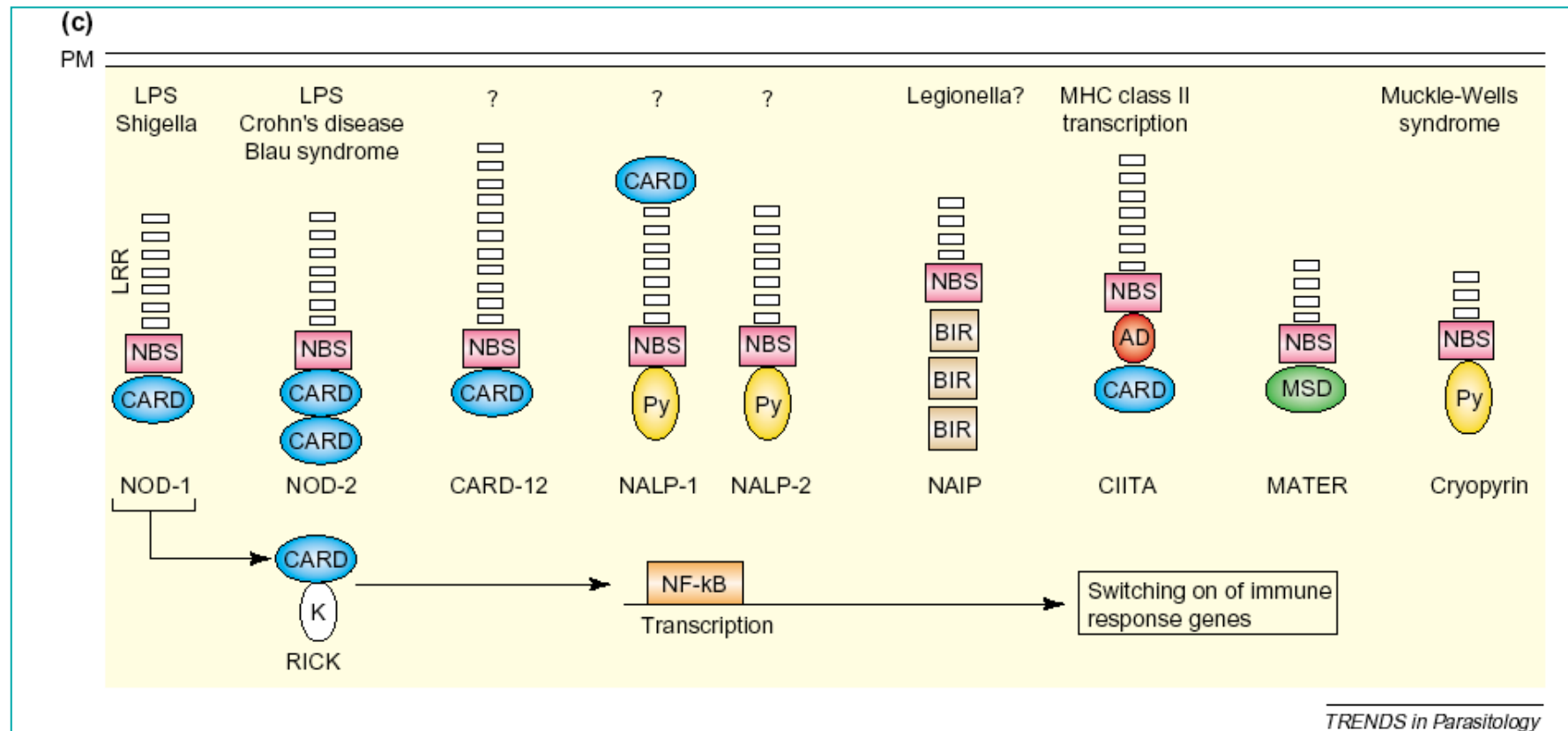


(McGuinness D.H. *et al.* 2003. Trends in Parasitology 19:312)

Les récepteurs de l'immunité innée (2)



Les récepteurs de l'immunité innée (3)



Les récepteurs « Toll-like »

Toll est un gène de drosophile essentiel pour l'**ontogénèse** et la **résistance antimicrobienne**.

Plusieurs homologues de *Toll* ont été identifiés et clonés dans les vertébrés et ont été nommés les « Toll-like receptors » (**TLR**).

La famille des récepteurs « Toll-like » comprend des protéines transmembranaires phylogénétiquement conservées qui sont essentielles pour l'immunité innée.

Les composants microbiens reconnus

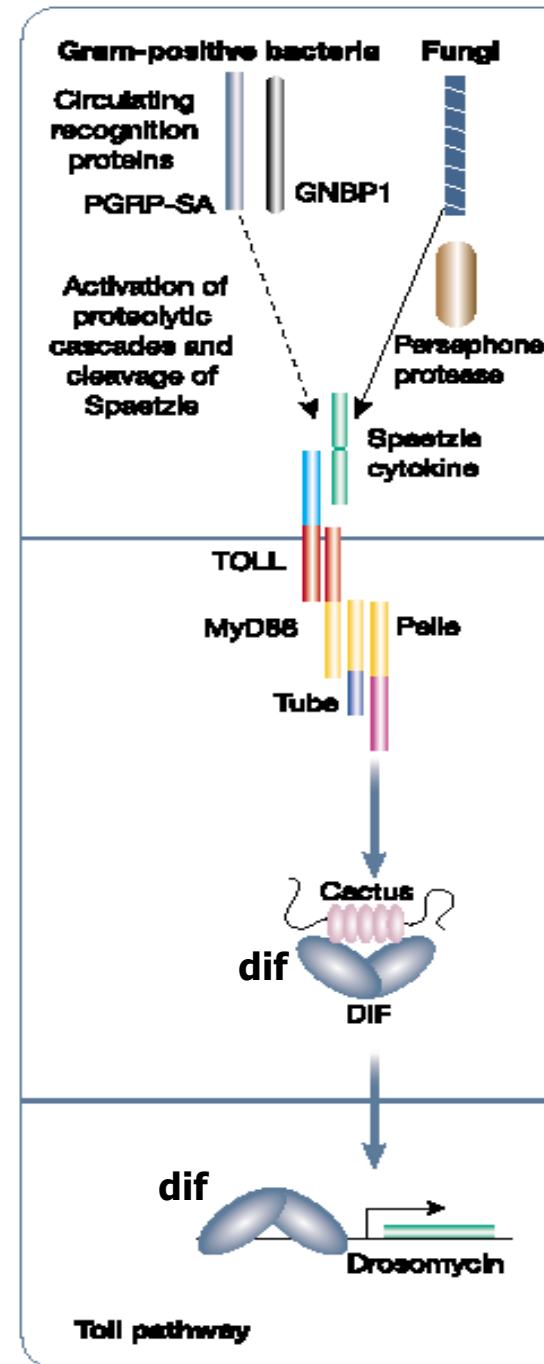
Les PAMPs ont 3 caractéristiques communes qui font d'eux des cibles idéales pour l'immunité innée:

- 1) Ils sont produits uniquement par les micro-organismes, et pas par les cellules du soi.
Ceci permet une distinction entre le « soi » et le « non soi » infectieux
- 2) Ils sont invariants entre les micro-organismes d'une classe donnée.
Ceci permet qu'un nombre limité de « PRR » détecte la présence d'une infection microbienne. (exemple: le lipide A du LPS étant très conservé, toutes les bactéries Gram- seront détectées)
- 3) Ils sont essentiels pour la survie des micro-organismes. Des mutations ou la perte d'un PAMP sont létales, ou diminuent leur capacité d'adaptation; des mutants d'échappement à la réponse immunitaire ne pourront être générés.

Le récepteur Toll chez la drosophile

Après fixation des ligands sur le récepteur Toll, la voie de transduction faisant intervenir l'adaptateur moléculaire MyD88 est activée, induisant la translocation de dif (*Drosophila* Immunity Factor) (famille des protéines NF- κ B) dans le noyau et l'activation de la transcription de peptides antimicrobiens comme la drosomycine et la défensine.

(Hoffmann J.A. *et al.* 2003. Nature 426:33)



Les PAMPs

Les PAMPs sont:

- le LPS de la paroi des bactéries Gram -,
- le peptidoglycane et l'acide lipotéichoïque de la paroi des bactéries Gram +
- le sucre mannose (commun dans les glycolipides et les glycoprotéines microbiens mis rares dans les cellules humaines)
- le N-formylméthionine trouvé dans les protéines bactériennes
- l'ARN double brin des virus
- le β -glucane des parois fongiques
- les motifs CpG d'ADN bactérien
- la flageline, la piline
- les lipoprotéines

Les PAMPs peuvent également être reconnus par des **récepteurs solubles** circulant dans le sang qui fonctionnent comme des opsonines et initient les voies d'activation du complément.

Il est supposé que le système de l'immunité innée peut reconnaître environ 10^3 structures moléculaires différentes.

TLRs	Ligands	Target microbes
TLR1	Triacyl lipopeptides	Mycobacteria
TLR2	Peptidoglycans GPI-linked proteins Lipoproteins Zymosan	Gram-positive bacteria Trypanosomes Mycobacteria Yeasts and other fungi
TLR3	Double-stranded RNA (dsRNA)	Viruses
TLR4	LPS F-protein	Gram-negative bacteria Respiratory syncytial virus (RSV)
TLR5	Flagellin	Bacteria
TLR6	Diacyl lipopeptides Zymosan	Mycobacteria Yeasts and fungi
TLR7	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR8	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR9	CpG unmethylated dinucleotides Dinucleotides Herpesvirus infection	Bacterial DNA Some herpesviruses
TLR10,11	Unknown	Unknown

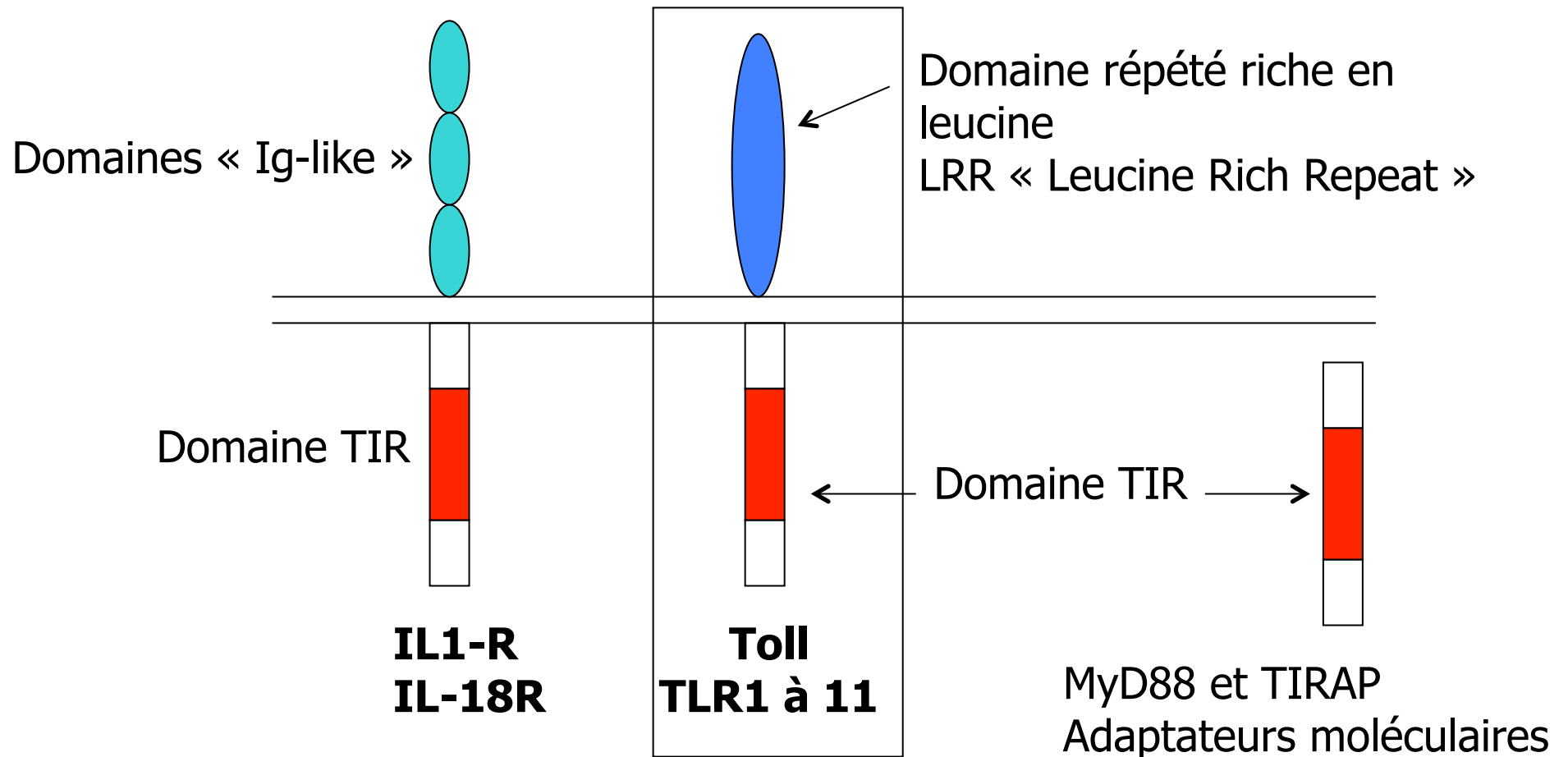
Figure 3-11 part 2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Généralités sur les TLR

- 1) Famille de 11 récepteurs transmembranaires, en surface ou intracellulaires
- 2) Fonctions dans la reconnaissance des PAMPs, de façon spécifique
- 3) Reconnaissance d'un ou plusieurs ligands différents
- 4) Certains ligands ne sont toujours pas identifiés
- 5) Certains TLR requièrent des protéines accessoires pour leurs fonctions

Stimulations des TLR: conséquences fonctionnelles

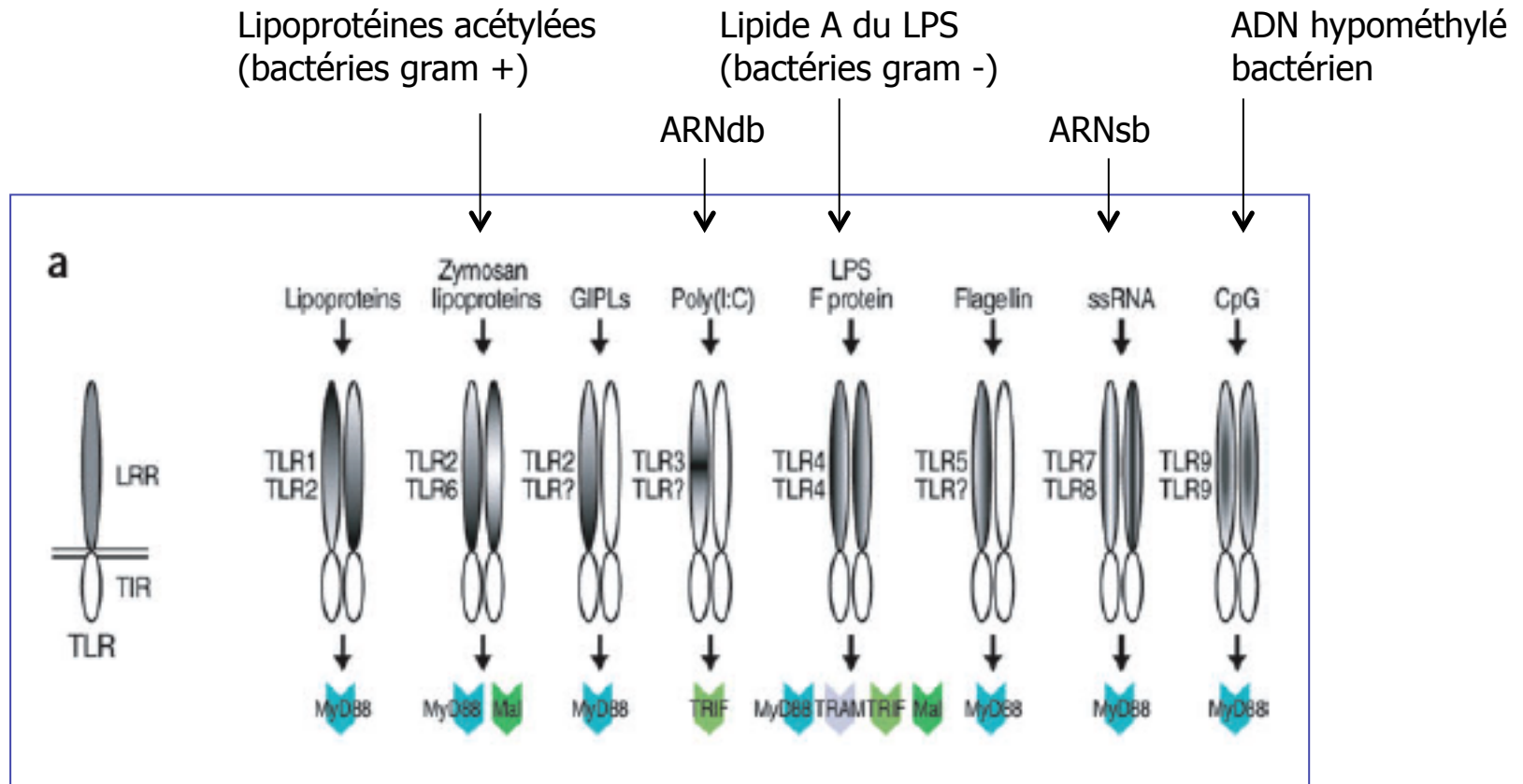
Structure des récepteurs de la famille IL-1R/TLR



Domaine **TIR**: Toll/Interleukin-1R domain

Interaction homotypiques entre TLR et adaptateurs moléculaires contenant des domaines TIR

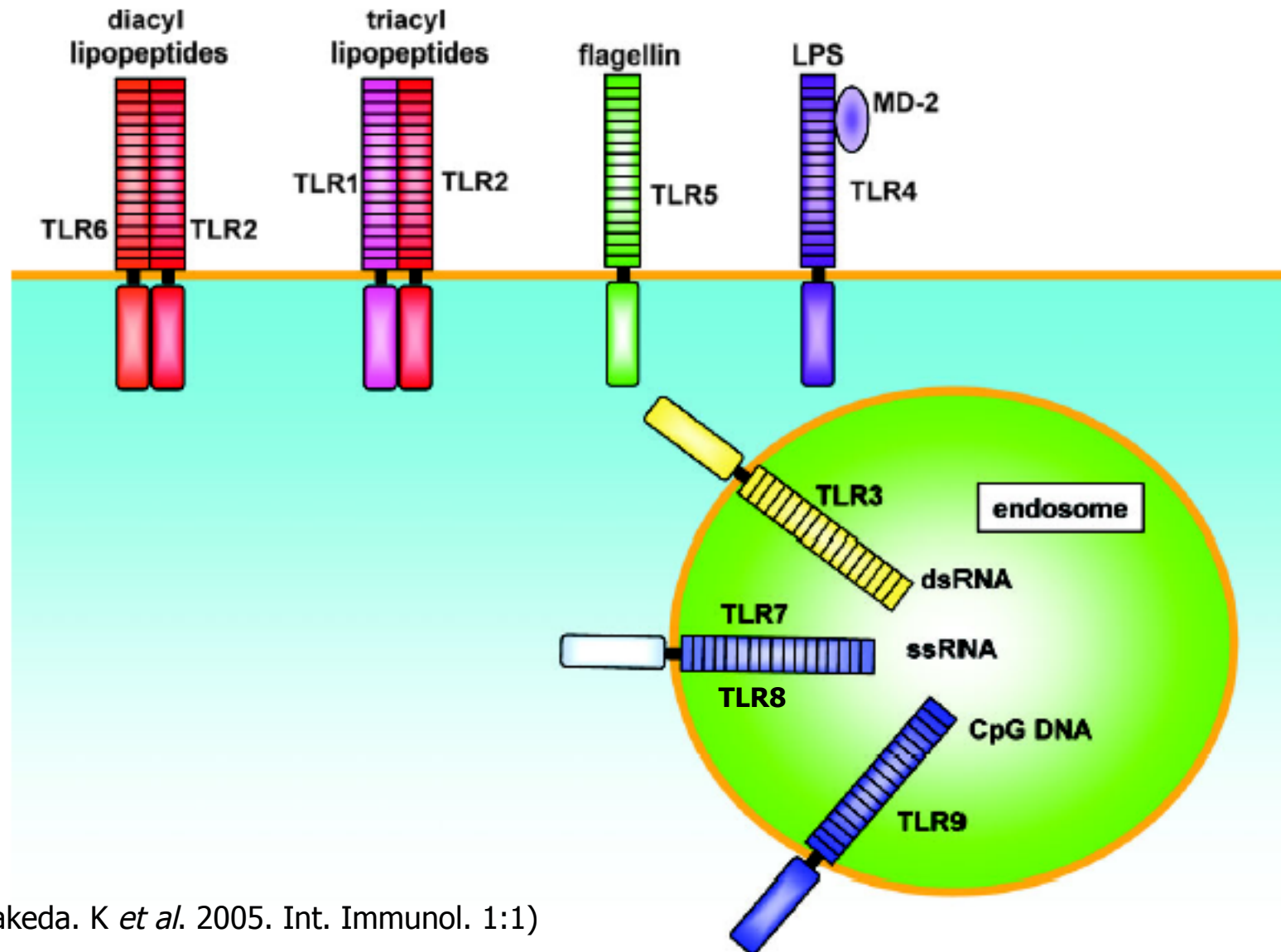
Structure des TLR et leurs ligands



Domaine LRR: très conservé, site de fixation des ligands ou de fixation des co-récepteurs

Domaine TIR: formation du complexe de signalisation

Expression en surface ou en intracellulaire



(Takeda. K *et al.* 2005. *Int. Immunol.* 1:1)

Transduction du signal par les TLR

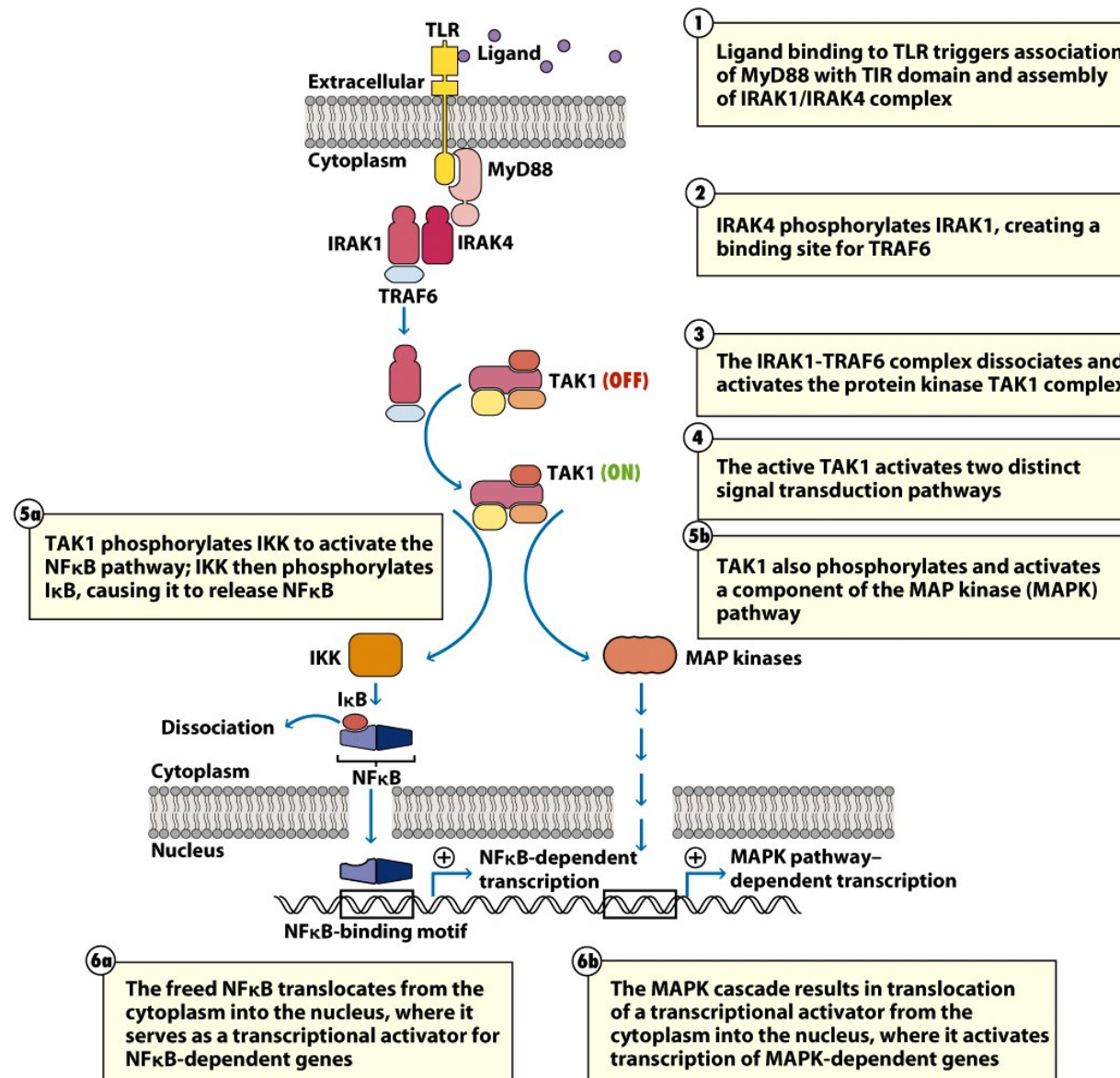


Figure 3-14

Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

Molécules impliquées dans les voies de signalisation des TLR

Adaptateurs moléculaires (domaine TIR):

MyD88: utilisé par tous les TLR

TRIF = TICAM-1

TIRAP = MAL

TRAM = TICAM-2

Recrutement de combinaisons
différentes d'adaptateurs moléculaires

Kinases:

Famille de kinases IRAK (IL-1 Receptor Associated-Kinases): IRAK-1 et IRAK-4
Après phosphorylation, se dissocient des récepteurs et s'associent à TRAF6
Activation de la kinase TAK-1 (TGF Activated Kinase) , et activation de NF-κB

TOLLIP: « Toll Interacting Protein » ,

TIRAP «: Toll/IL-1R domain-containing Adaptor Protein »

IRAK: IL-1R Associated-Kinase;protéine kinase

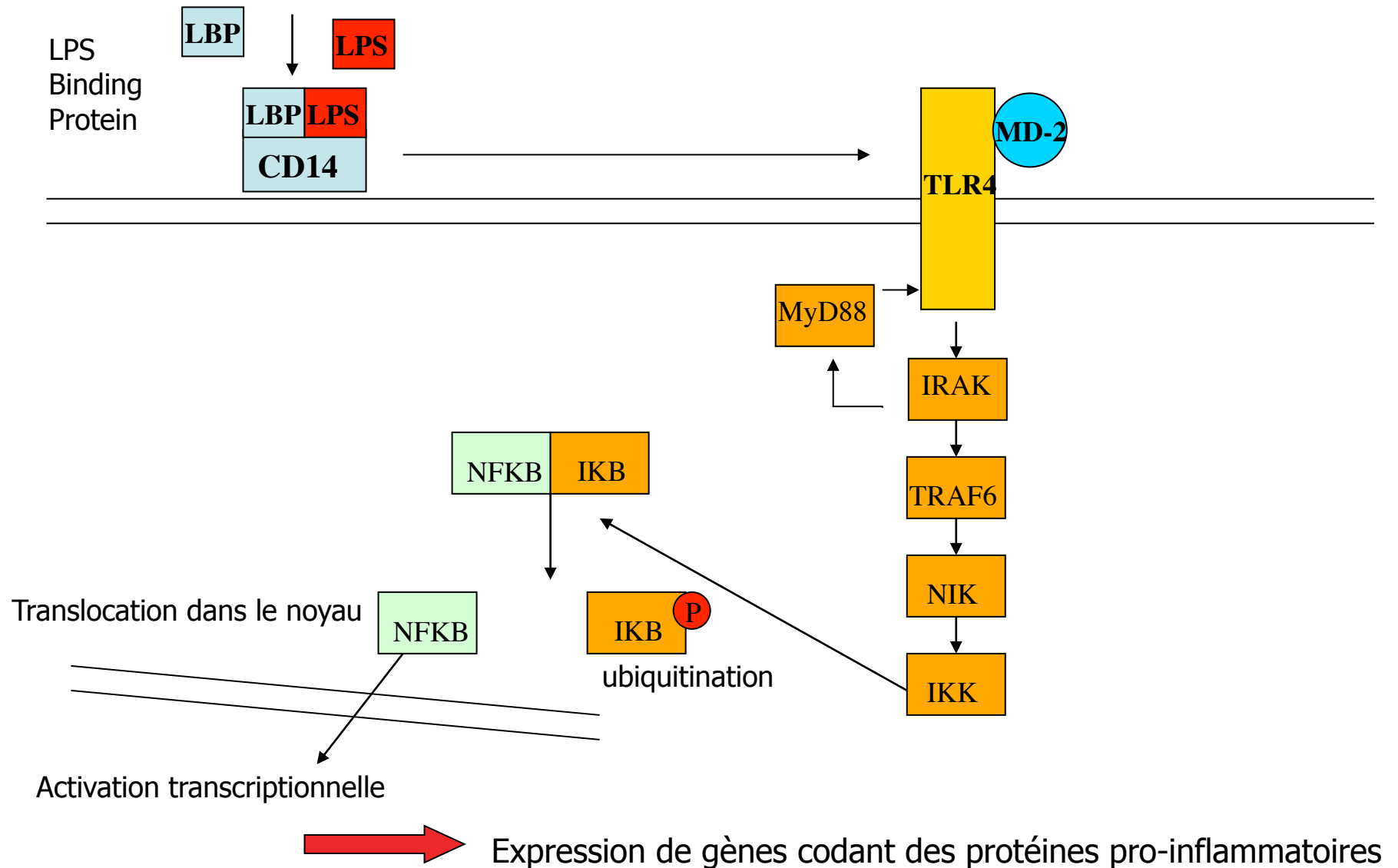
TRAF6: « TNFReceptor-Associated Factor 6 »

JNK: « c-Jun N terminal Kinase »

TAK1: «TGF Activated Kinase »

P38: MAP kinase

Exemple: Activation de TLR4 par le LPS



Mutations dans la voie de réponse au LPS

Mutation *lps*: affecte le récepteur TLR4

Souris C3H/HeJ: mutation ponctuelle dans le domaine TIR du gène *TLR4*

Souris TLR4-/-

Souris CD14-/-



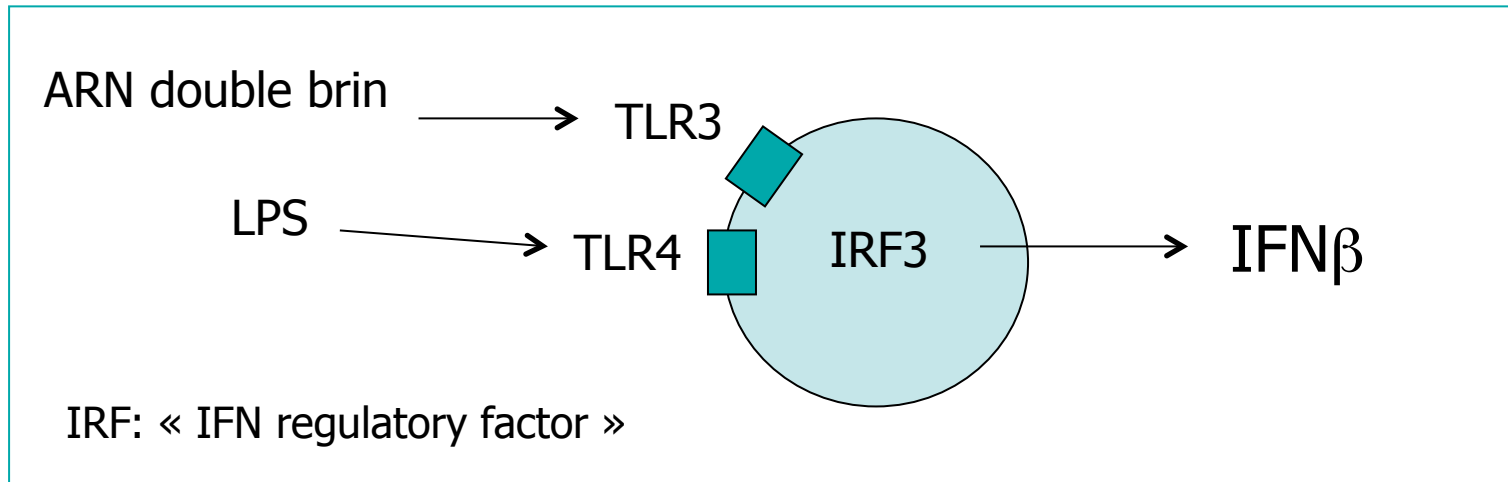
Ces souris présentent une forte susceptibilité aux infections par les bactéries à gram négatif

Résistantes au LPS (absence de choc septique)

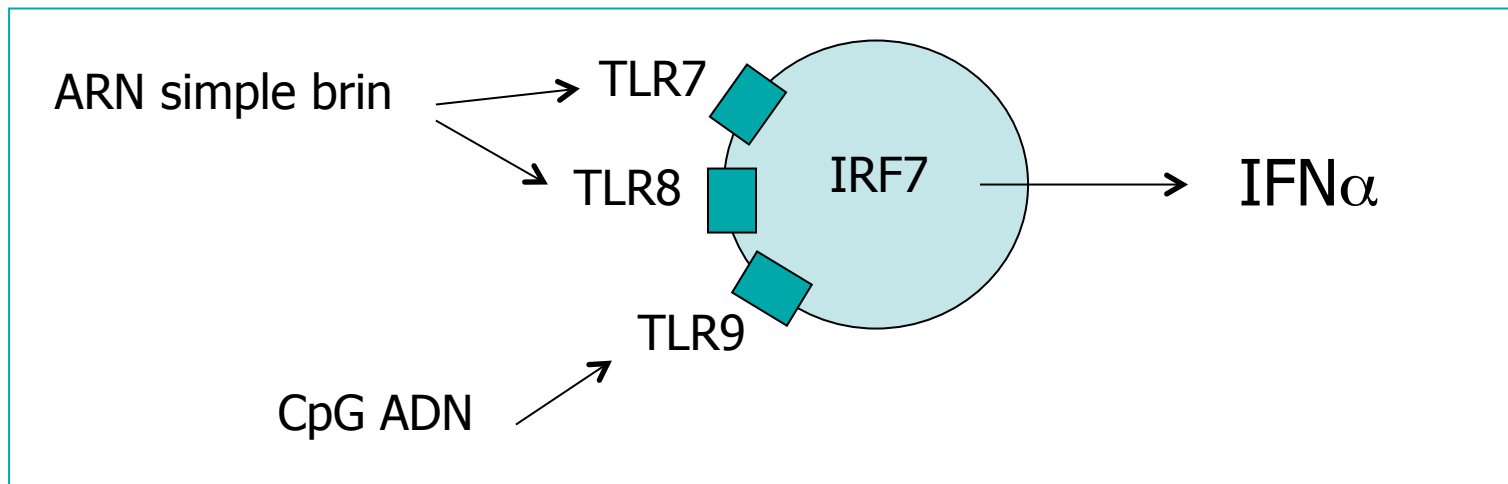
TLR2 et TLR4 permettent de discriminer entre les infections bactériennes à Gram- et à Gram+

	Réponse au		Susceptibilité accrue aux infections bactériennes
	LPS	PG	
TLR4-/-	non	normal	Gram-
TLR2-/-	normal	non	Gram+
MyD88-/-	non	non	Gram- et Gram+
+/+	normal	normal	non

Régulation de la production des IFN de type I par les TLR

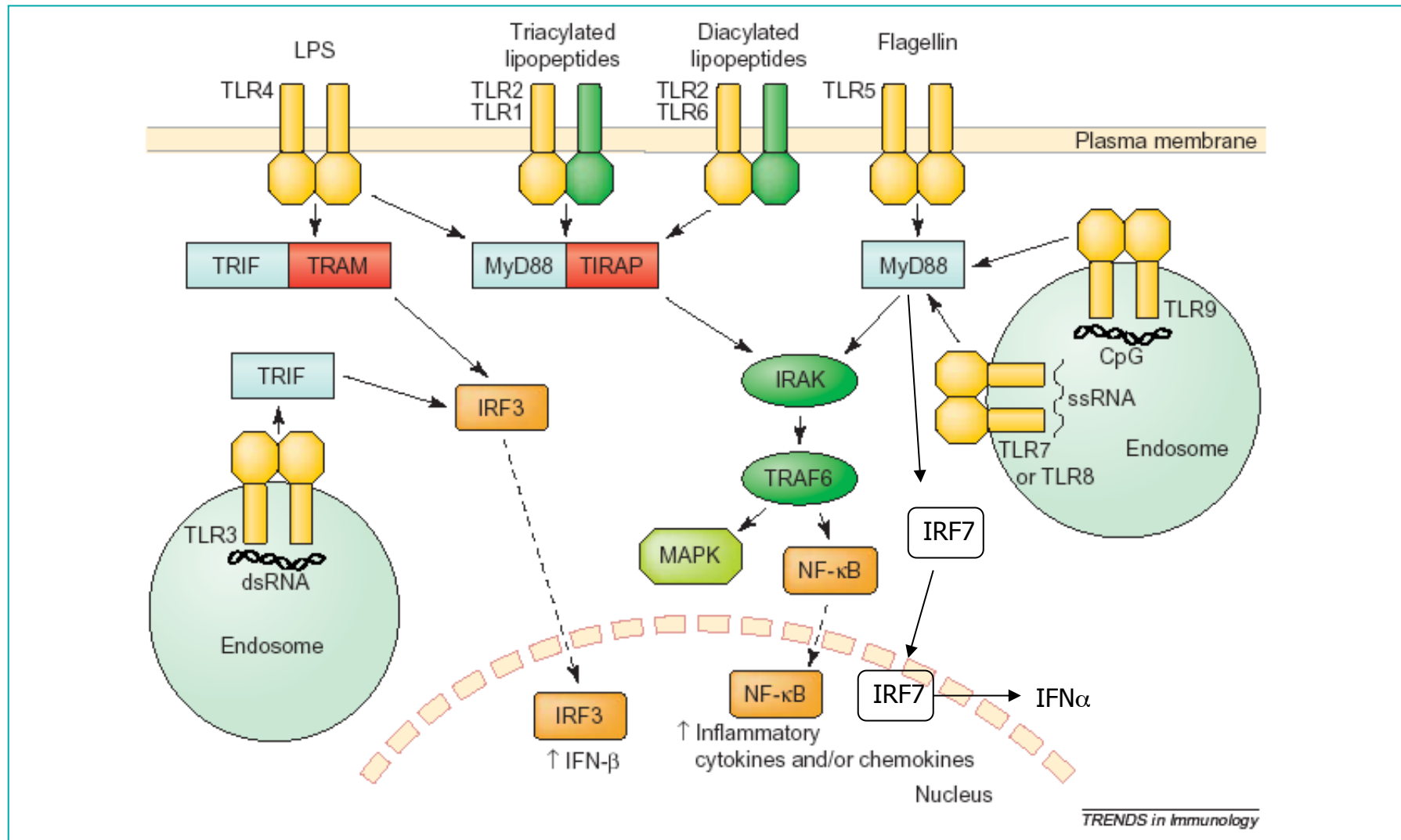


Activation IRF3 par kinase TBK-1, indépendante de MyD88, dépendante de Trif

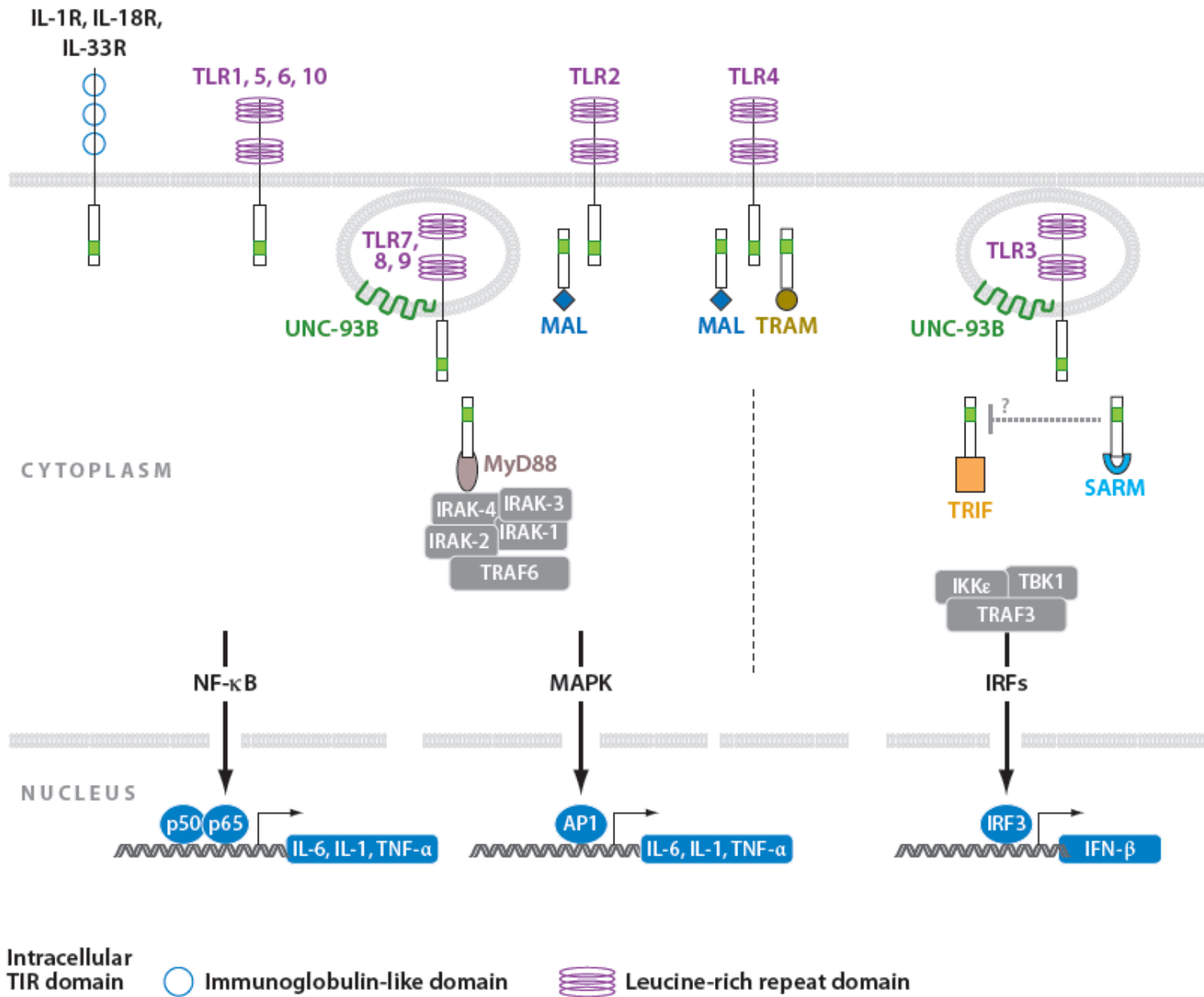


MyD88 forme un complexe avec IRF7 et TRAF6 (mais pas avec IRF3)

Vue générale des voies de signalisation par les TLR



(Van Duin D. et al. 2005 Trends in immunol.)



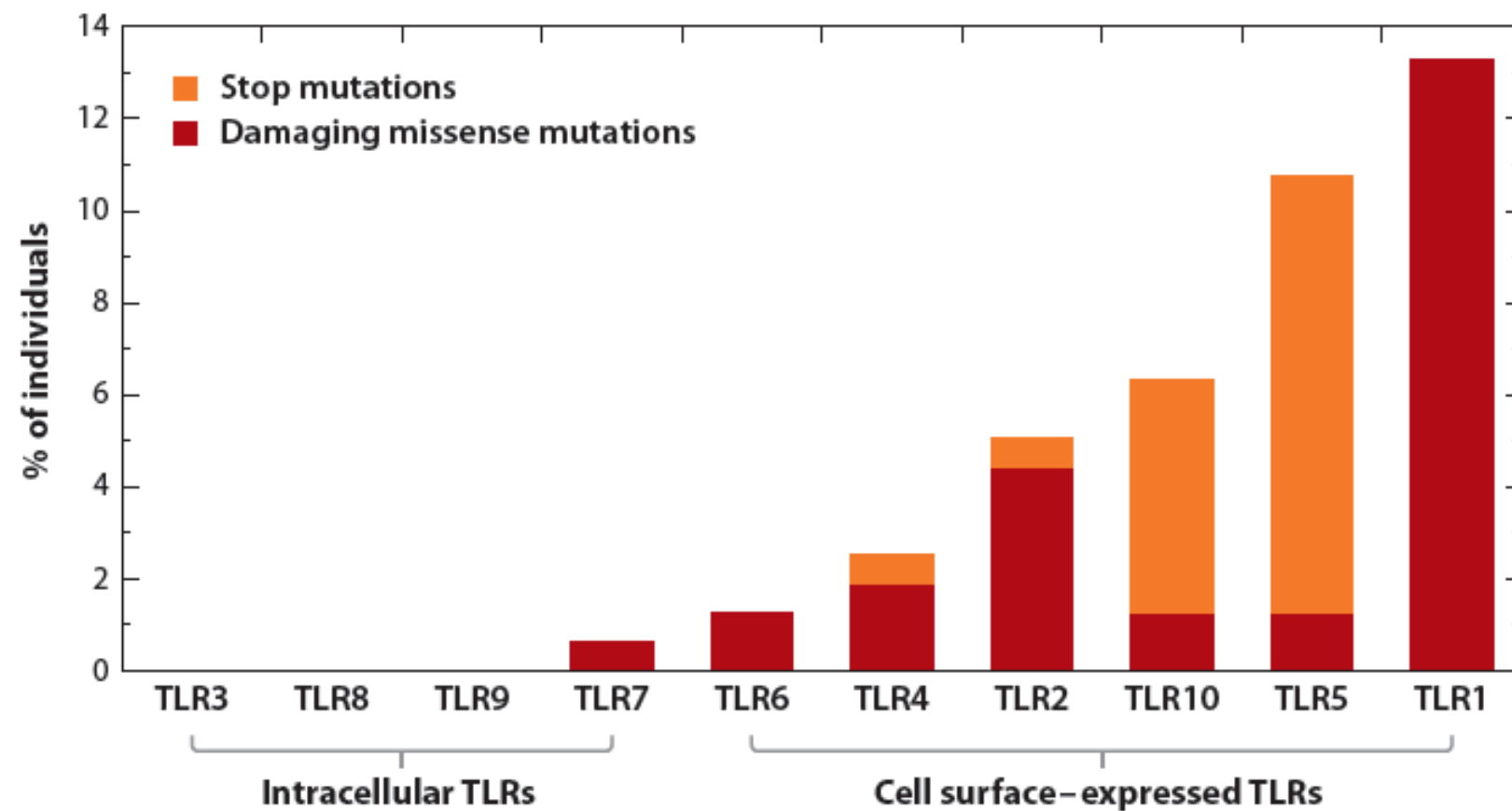
Evolution génétique des TLR

Etudes phylogénétiques ont indiqué une origine très ancienne des TLR (700 millions d'années)
Pression de sélection exercée par les pathogènes

Le type et l'intensité de la sélection naturelle agissant sur les TLR a été déterminée par séquençage des 10 TLR dans des groupes d'individus sains d'Afrique sub-saharienne, d'Europe, et d'Asie de l'est. Les analyses ont montré que les TLR humains ont évolué en 2 groupes distincts, différant dans leur relevance biologique.

Les TLR intracellulaires (TLR3, 7, 8 et 9) détectent les acides nucléiques, et impliqués dans la reconnaissance des virus, ont évolué sous une forte sélection (forte conservation de protéines très importantes) : rôle biologique essentiel, non redondant dans la survie de l'hôte.

Il y a moins de pression de sélection exercée sur les autres TLR, qui reconnaissent d'autres structures moléculaires. Jusqu'à 23% des individus de la population générale ont des mutations affectant au moins un TLR de surface.



Polymorphisme des TLR/adaptateurs moléculaires

Il existe un polymorphisme dans les gènes des TLR, pouvant conférer des susceptibilités différentes à certaines maladies infectieuses

Table 1 Summary of the main association studies between infectious diseases and common variants in TLR- and IL-1R-related genes^a

Gene	SNP (AA variation)	Phenotype	Primary study	Population of primary study	Secondary studies	Comments
<i>IL1B</i>	-31T/C	Gastric hypochloridia in response to <i>H. pylori</i> infection and gastric cancer	Increased risk for carriers of the C allele (184)	European (~1,050 subjects in total)	Several replications in Caucasian, Hispanic, and Asian populations (185–189)	SNP in strong LD with another SNP (<i>IL1B</i> -511C/T). Risk alleles (-31C and -511T) are associated with higher IL-1 production
<i>MAL</i> (TLR2/4)	539C/T (S180L)	Invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria, tuberculosis	Protective effect for heterozygous carriers of the T allele (196)	European, African, and Vietnamese (~6,100 subjects in total)	Not replicated in tuberculosis (198) or in malaria, sepsis, and leprosy patients (199) in samples of different origin	
<i>TLR1</i>	1805T/G (I602S)	Leprosy	Protective effect for GG homozygotes (156)	Turkish (57 patients/90 controls)	Not replicated in a population from Bangladesh (203)	GG and TG subjects found to be protected against (a) leprosy reversal reactions in a Nepalese population (157) and (b) tuberculosis in African Americans (202)
<i>TLR2</i>	2258G/A (R753Q)	Tuberculosis (mostly pulmonary)	Increased risk for carriers of the A allele (209)	Turkish (151 patients/116 controls)	Not replicated in European and Hispanic samples (202)	Variant almost absent from African populations
<i>TLR4</i>	896G/A (D299G)	Sepsis	Increased risk (especially for gram-negative sepsis) for carriers of the A allele (233)	European (91 patients/73 controls)	Replicated in one study (230) but not in two others (231, 232)	
	896G/A (D299G)	Meningococcal disease	Increased risk of fatal outcome (especially in young children) for carriers of the A allele (237, 240)	European (197 patients/214 controls)	No effect in two other studies in European (239) and African (238) populations	The secondary studies were performed in surviving patients (and therefore could not assess effect on fatal outcome) without investigating the age effect
<i>TLR9</i>	1635A/G (P545P)	Progression of HIV-1 disease	Increased risk of progression for carriers of the G allele (249)	European (428 Swiss patients)	Opposite effect with increased risk of progression for AA homozygous patients in a European population (369 Spanish patients) (250)	Progression was based on CD4 T cell decline in Reference 249 and in clinical events (clinical stage and death) in Reference 250

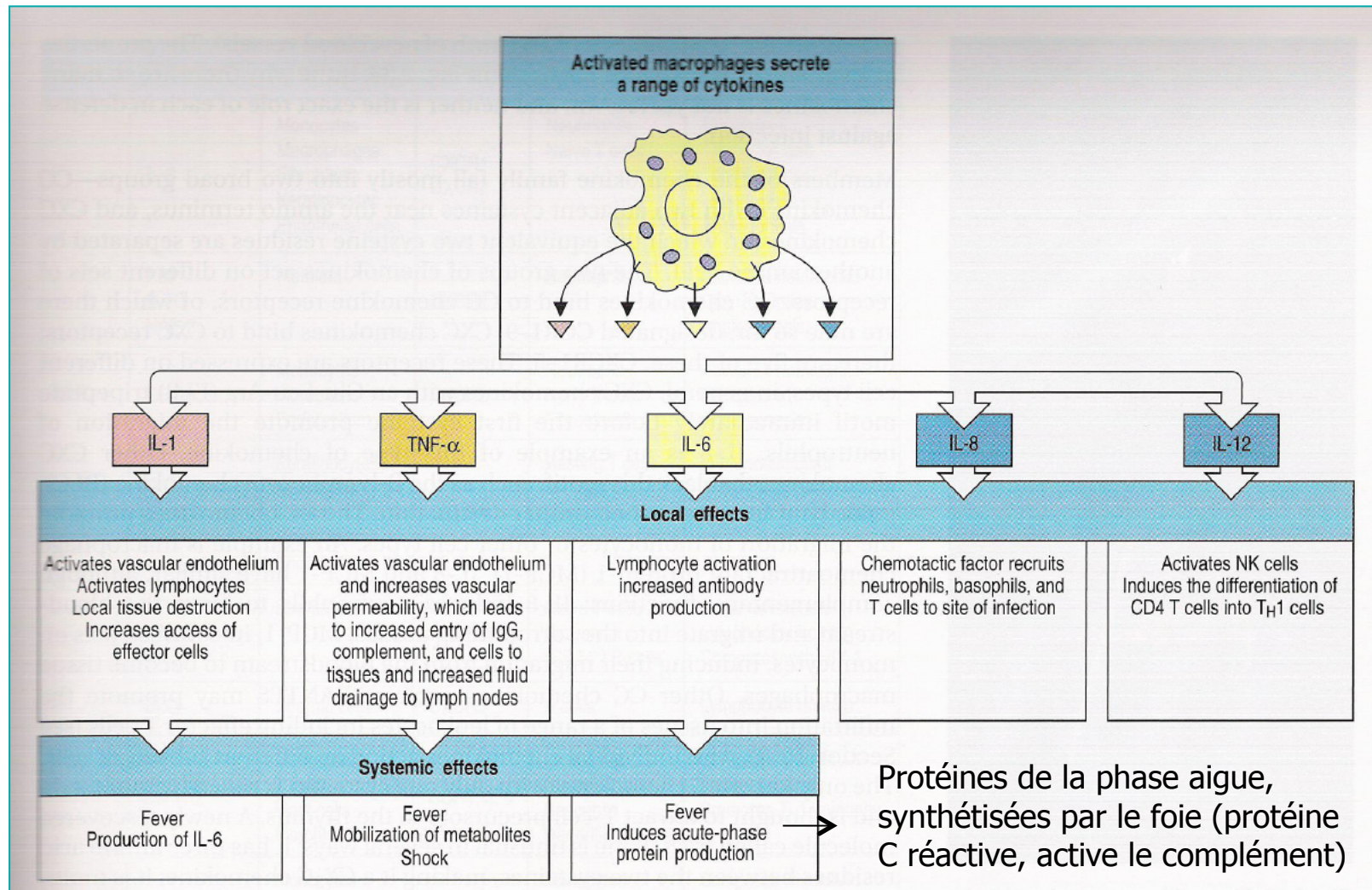
Conséquences de l'activation des TLR

Inflammation: Production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires
TNF- α , IL-6, IL-12 et IL-8

Réponse antivirale: Production d'IFN de type I, IFN- α et IFN- β

Activation de l'immunité adaptative: Production IFN de type I, IL-12, augmentation de l'expression des molécules de co-stimulation (CD80, CD86) et maturation des CPA (rôle important des cellules dendritiques)

Sécrétion de cytokines inflammatoires

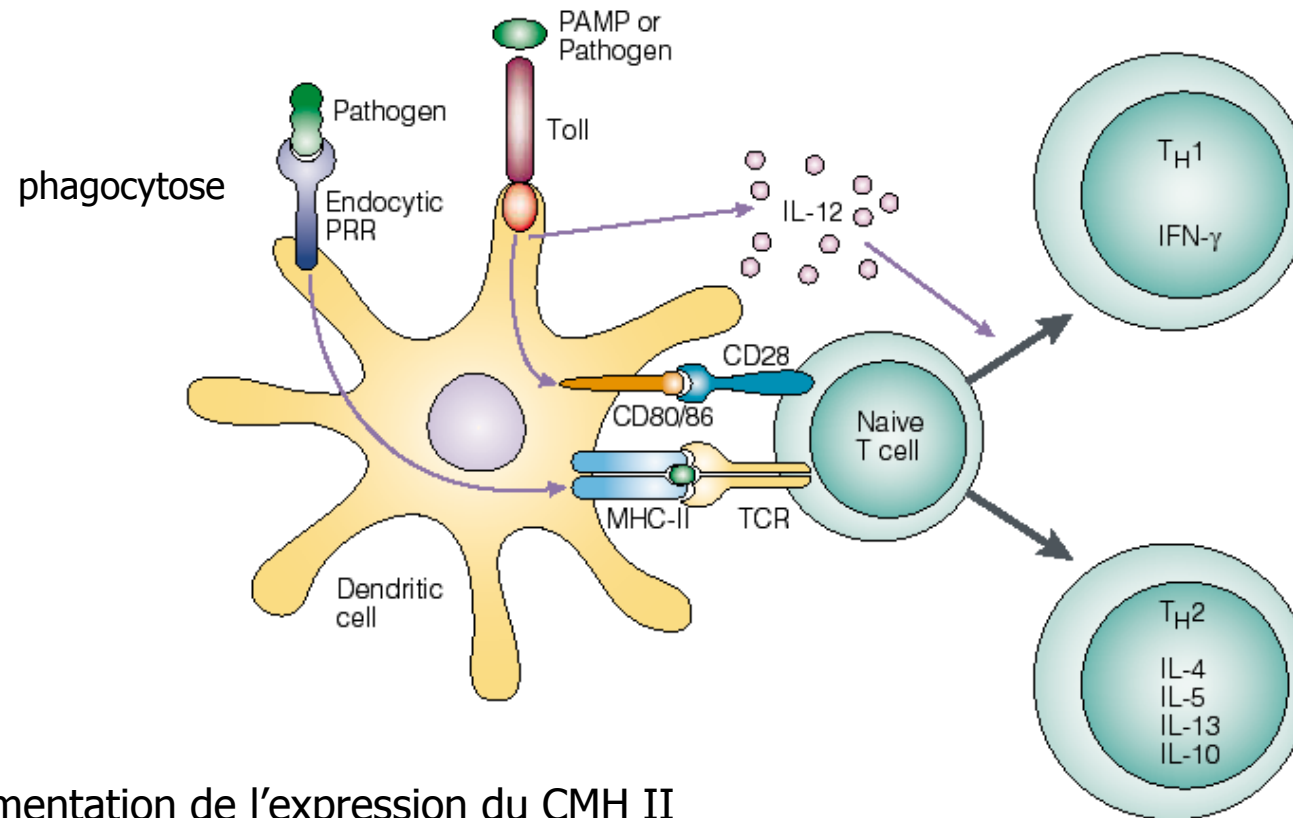


(Immunobiology Janeway *et al.*)

Activation de l'immunité adaptative

- Les cellules professionnelles présentatrices d'antigène (CPA) sont les cellules dendritiques
- Elles expriment des PRR et notamment des TLR
- Ces cellules ont un rôle majeur de couplage entre l'immunité innée et adaptative
- Les cellules dendritiques immatures localisées dans les tissus (en périphérie), qui sont les portes d'entrée des micro-organismes
- Après entrée d'un pathogène dans l'organisme, il y a une reconnaissance des PAMPs par les TLR des cellules dendritiques, ce qui induit leur maturation
- Les cellules dendritiques matures expriment fortement les molécules de co-stimulation (CD40, CD80 et CD86) et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, où elles vont présenter les antigènes dérivant des pathogènes aux lymphocytes T naïfs, et les activer.

Contrôle de l'immunité adaptative- réponse T

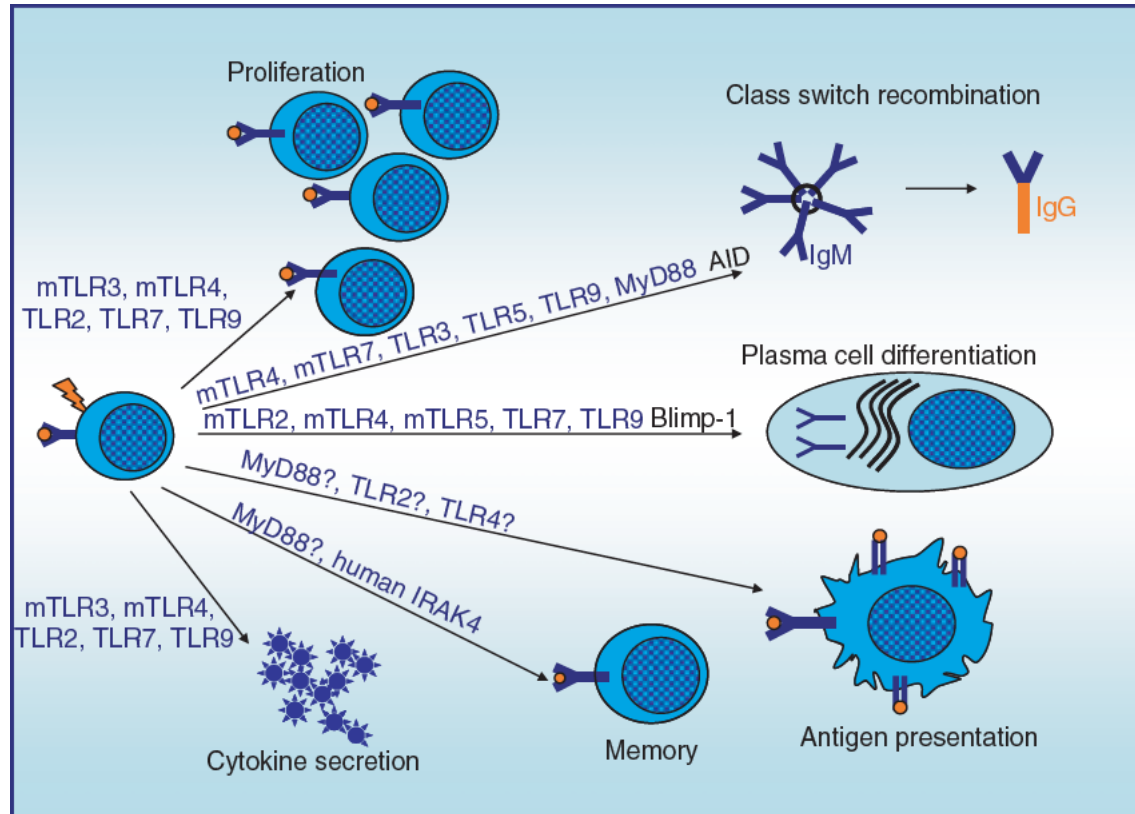


- Augmentation de l'expression du CMH II
- Augmentation de l'expression des molécules de co-stimulation CD80 et CD86
- Sécrétion IL-12
- Modification de l'expression des récepteurs de chimiokines (migration cellulaire)

(Medzhitov R. *et al.* 2001. Nature Rev. Immunol. 1:135)

Contrôle des réponses B

Les lymphocytes B expriment des TLR



Sécrétion cytokines

Différentiation B

Modulation de la production d'Acs

Induction d'IFN type I

(Bekeredjian-Ding I. et Jegu G. Immunology 2011)

Medzhitov R. 2005. Blood: La génération d'une réponse Ac dépendante des cellules T nécessite l'activation des TLR sur les lymphocytes B

MyD88 requis pour la maturation des DC

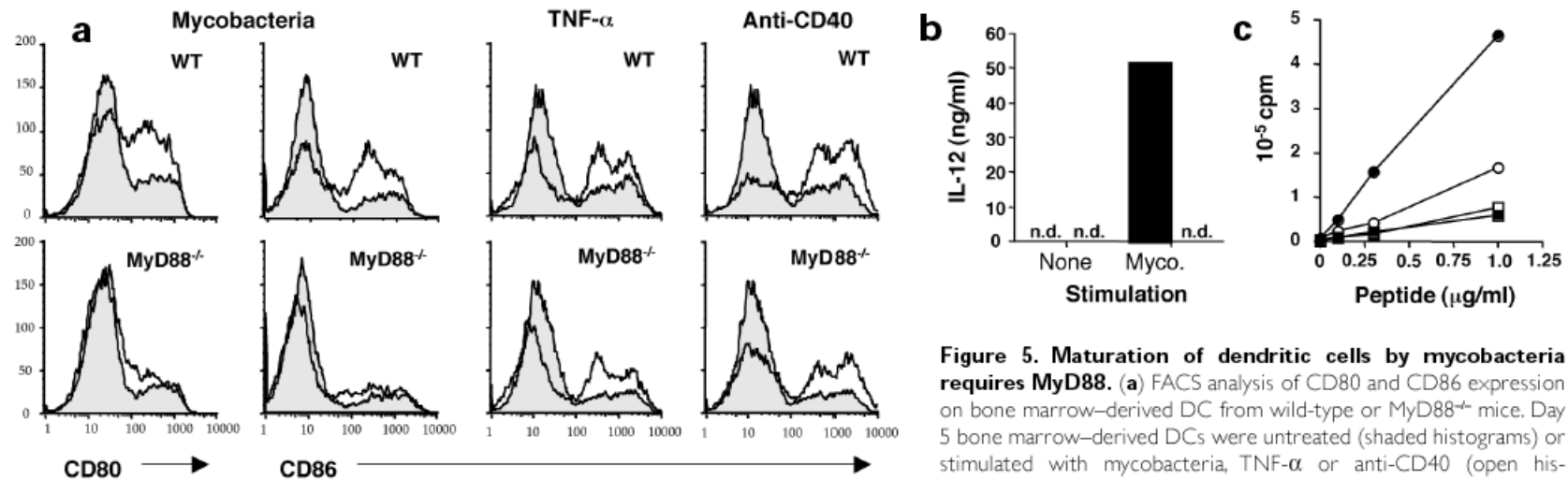
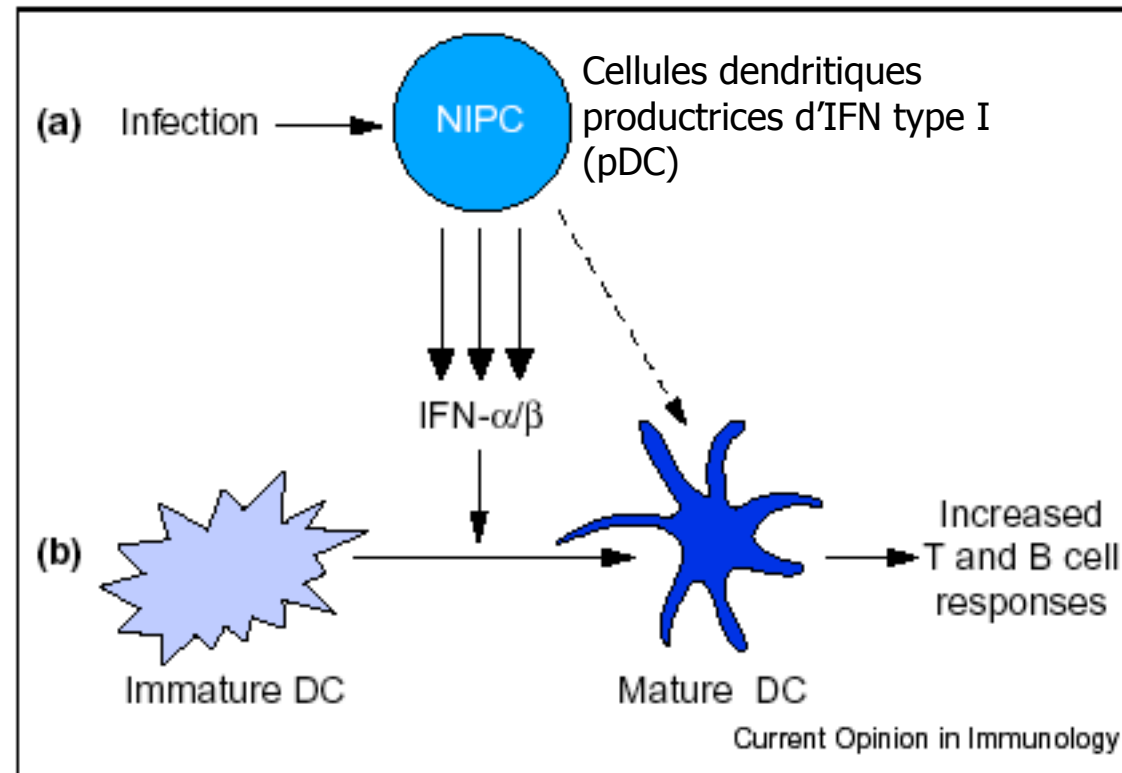


Figure 5. Maturation of dendritic cells by mycobacteria requires MyD88. (a) FACS analysis of CD80 and CD86 expression on bone marrow-derived DC from wild-type or MyD88^{-/-} mice. Day 5 bone marrow-derived DCs were untreated (shaded histograms) or stimulated with mycobacteria, TNF- α or anti-CD40 (open histograms) for 24 h. WT, wild-type. (b) Quantification of IL-12 production by wild-type (filled bar) and MyD88^{-/-} (n.d.) DCs after stimulation

with mycobacteria. Supernatants were diluted 1:100. n.d., not detected. (c) Mycobacteria-treated MyD88-deficient DCs did not efficiently stimulate T cell proliferation. TCR-transgenic CD4⁺ T cells were incubated with fixed wild-type (filled symbols) or MyD88-deficient (open symbols) DCs, treated with (circles) or without (squares) mycobacteria and pulsed with different concentrations of cognate peptide. After 24 h, proliferation was measured, by [³H]thymidine incorporation, for an additional 24 h.

- a. MyD88^{-/-}: Pas de maturation (CD80, CD86) en réponse aux mycobactéries
- b. MyD88^{-/-}: Défaut de production d'IL-12 par les DC
- c. MyD88^{-/-}: Pas de stimulation des LT CD4+

Rôle des IFN dans l'induction de l'immunité adaptative



IFN- α/β links innate and adaptive immunity. **(a)** Virus infection results in the secretion of large quantities of IFN- α/β by NIPCs, and probably also results in the maturation of these cells into DCs. IFN- α/β acts both as an innate effector in the control of virus replication and as an activator of DCs. **(b)** Immature DCs exposed to IFN- α/β become potent APCs capable of initiating T and B cell responses.

(Le bon A. *et al.* 2002 current opinion in immunology 14:432)

Rôles des TLR dans les pathologies du SNC

ARNm de TLR1 à 9 détectés sur les cellules de la microglie, les astrocytes, et les neurones (TLR3)

Inflammation dans le cerveau: aigue → protective (élimine les pathogènes et débris cellulaires)

chronique → neurotoxicité (maladies neurodégénératives)

Maladies infectieuses
(TLR2 rôle bénéfique)

Malaria cérébrale
Encéphalite à herpès
Méningite bactérienne

Implications des TLR dans
certaines pathologies

Alzheimer

TLR2, 4
surexprimés sur
microglie +
polymorphisme

Gliome

TLR9
Protecteur
(infiltrat
effecteurs CD4
et CD8)

AVC

TLR2
TLR4
rôles négatifs

Sclérose en plaques/EAE

MyD88 (KO résistant)
TLR3 stimulation: protection
TLR4 KO: maladie exacerbée

Stimulations des TLR: mécanismes de régulations

Régulation de l'activation des TLR

La signalisation par les TLR est normalement régulée
3 mécanismes de régulation sont connus:

récepteurs leurres solubles:

TLR2s et TLR4s

régulateurs transmembranaires:

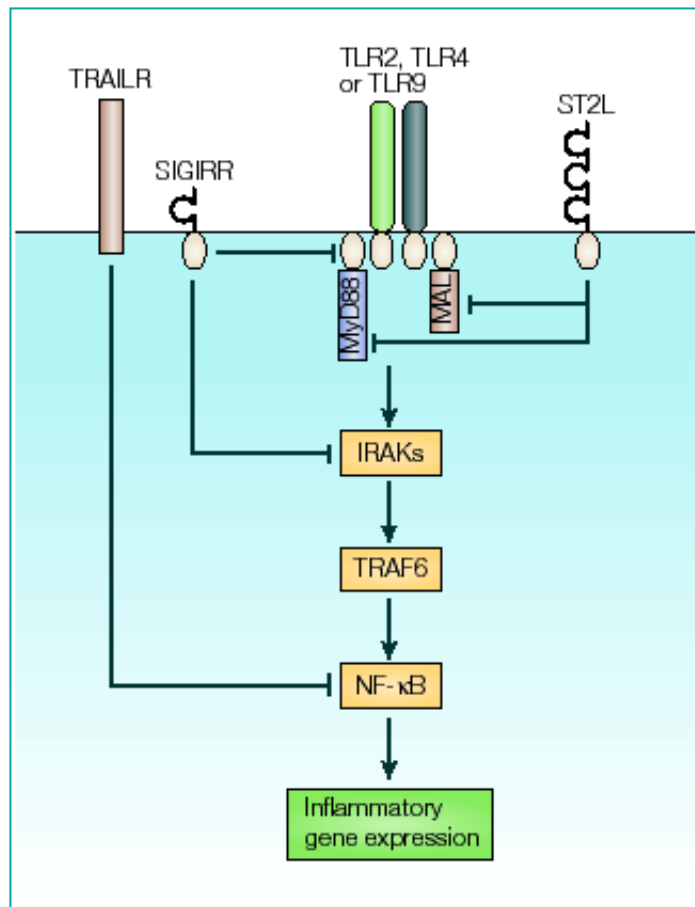
ST2L
SIGIRR
TRAILR

régulateurs intracellulaires:

MyD88s	A20
IRAKM	IRF4
SOCS1	Dok1, Dok2
TOLLIP	

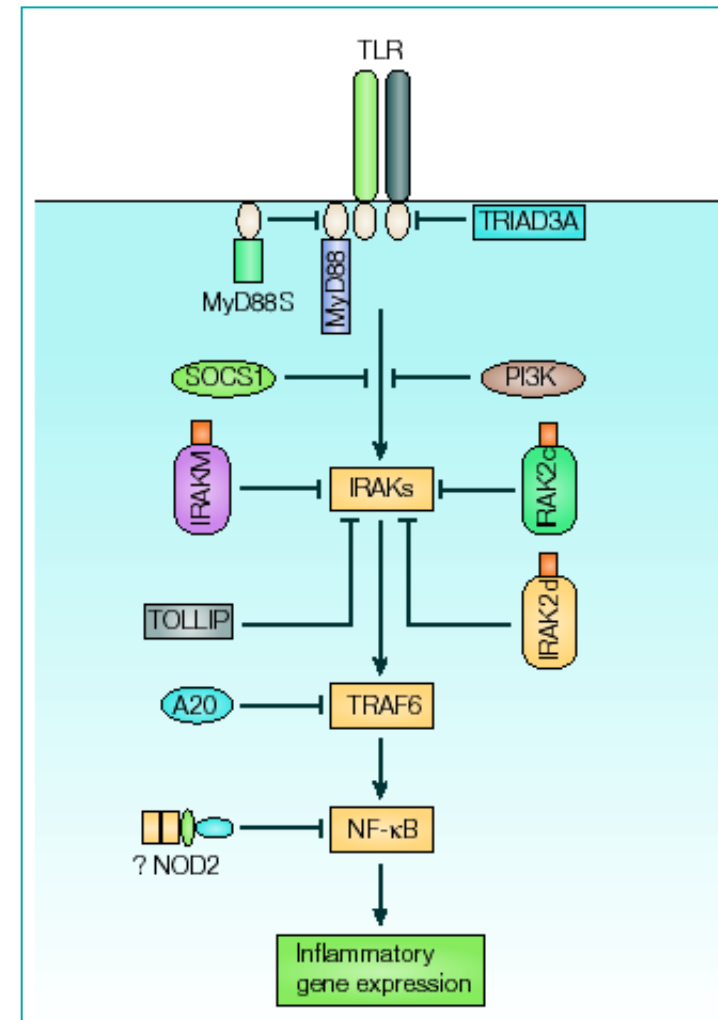
Action des régulateurs négatifs des TLR

Régulateurs membranaires



(Liew F.Y. et al. 2005 nature rev. Immunol. 5:446)

Régulateurs intracellulaires



Mise en évidence expérimentale du rôle de régulateur négatif de Dok1 et Dok2

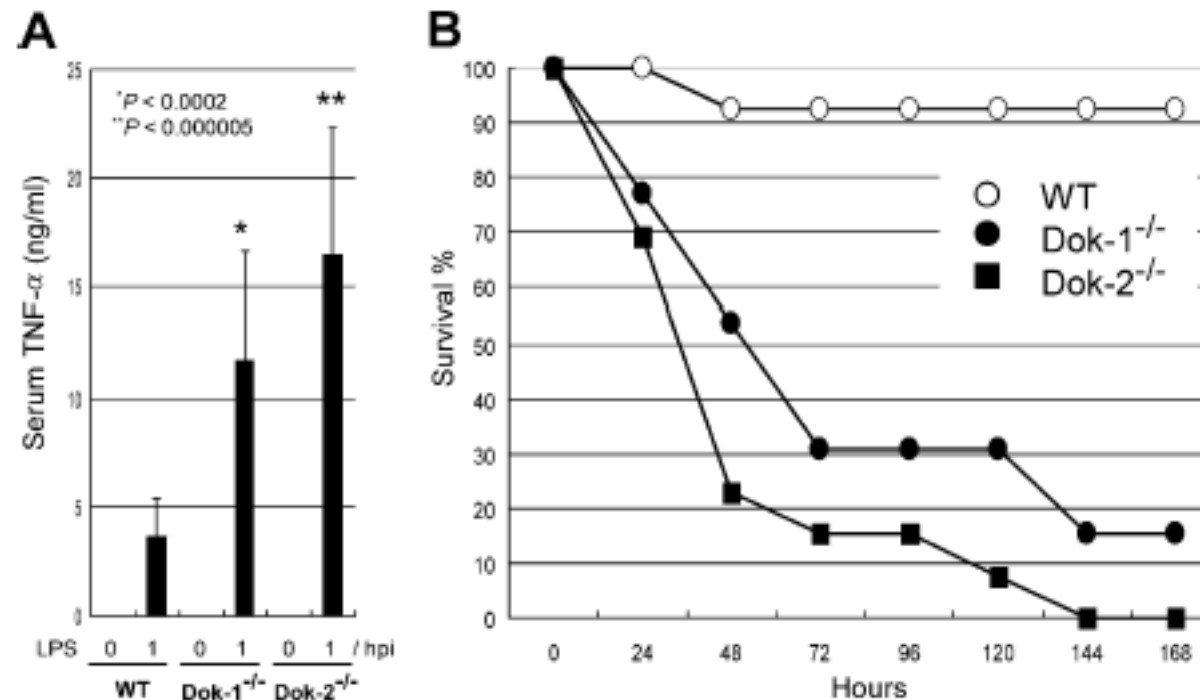


Figure 4. Mice lacking Dok-1 or Dok-2 are hypersensitive to LPS. (A) Serum concentration of TNF- α of 8-wk-old mice at 1 h after injection (1 hpi) with LPS to the peritoneal cavity or before it (0 hpi) was examined with ELISA and shown with SD ($n = 7-13$). The maximal p-value compared with the wild-type is indicated. (B) Mice at 8 wk of age ($n = 13$ for each) were injected with LPS as in A and monitored up to 7 d. Data representative of duplicate experiments are shown.

Les TLR: implications en pathologie

Déficiences dans les voies de signalisation des TLR

Pyogenic Bacterial Infections in Humans with IRAK-4 Deficiency

Capucine Picard,¹ Anne Puel,¹ Marion Bonnet,¹ Cheng-Lung Ku,¹
Jacinta Bustamante,¹ Kun Yang,¹ Claire Soudais,¹
Stéphanie Dupuis,¹ Jacqueline Feinberg,¹ Claire Fieschi,¹
Carole Elbim,² Remi Hitchcock,³ David Lammas,⁴
Graham Davies,⁵ Abdulaziz Al-Ghonaïm,⁶ Hassan Al-Rayes,⁶
Sulaiman Al-Jumaah,⁶ Sami Al-Hajjar,⁶ Ibrahim Zaid Al-Mohsen,⁶
Husn H. Frayha,⁶ Rajivi Rucker,³ Thomas R. Hawn,⁷
Alan Aderem,⁷ Haysam Tufenkeji,⁶ Soichi Haraguchi,³
Noorbibi K. Day,³ Robert A. Good,³
Marie-Anne Gougerot-Pocidalo,² Adrian Ozinsky,⁷
Jean-Laurent Casanova^{1,8*}

Members of the Toll-like receptor (TLR) and interleukin-1 receptor (IL-1R) superfamily share an intracytoplasmic Toll-IL-1 receptor (TIR) domain, which mediates recruitment of the interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) complex via TIR-containing adapter molecules. We describe three unrelated children with inherited IRAK-4 deficiency. Their blood and fibroblast cells did not activate nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) and failed to induce downstream cytokines in response to any of the known ligands of TIR-bearing receptors. The otherwise healthy children developed infections caused by pyogenic bacteria. These findings suggest that, in humans, the TIR-IRAK signaling pathway is crucial for protective immunity against specific bacteria but is redundant against most other microorganisms.

genic bacteria were the only microorganisms responsible for infection. Gram-positive *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were the most frequently found and were the only pathogens identified in two patients. The infections began early in life but became less frequent with age, and the patients (now aged 6, 11, and 7 years) are well with no treatment. All known primary immunodeficiencies were excluded. In particular, the patients had normal serum antibody titers against protein and polysaccharide antigens, including those from *S. pneumoniae*. However, one of our three patients (P3) had previously been shown not to respond to lipopolysaccharide (LPS) and *Staphylococcus aureus* (17). The phenotype of the three patients was similar to that of another child described elsewhere, with impaired responses to lipopolysaccharide (LPS) and IL-1 β , but not to tumor necrosis factor- α (TNF α) (18). This suggested that our three patients might be suffering from impaired TIR pathway signaling.

We first tested the response of the patients' monocytes to LPS, which is predominantly detected via TLR4 (19, 20). As P3 did, neither P1

¹Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Université René Descartes-INSERM U550, Faculté Necker. 156 rue de Vauvairard. 75015 Paris.

Défaut de réponse aux ligands des TLR chez 2 patients

Patients ayant des infections récurrentes à *streptococcus-pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.
Réponse inflammatoire faible

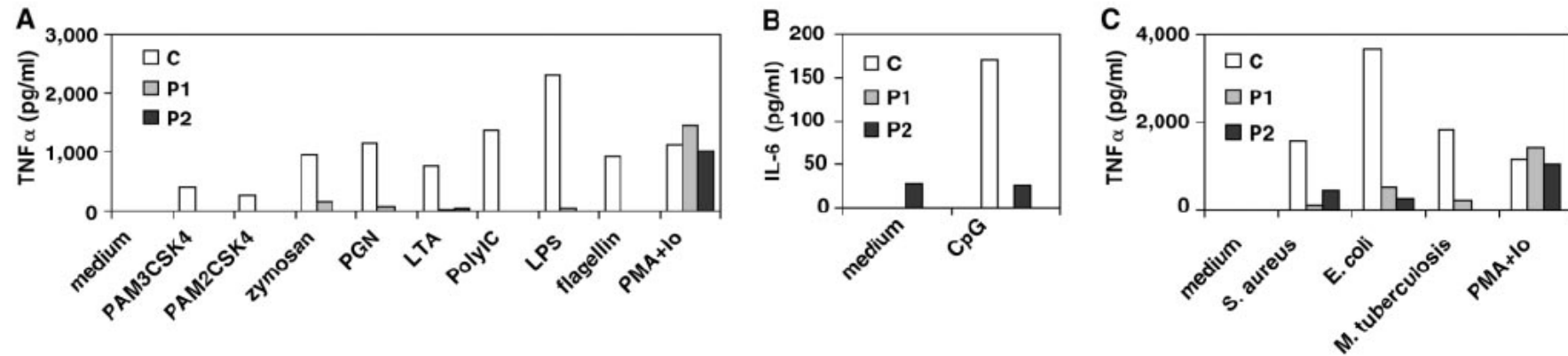
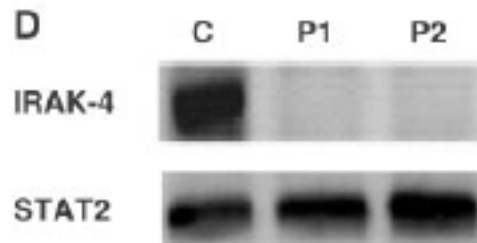


Fig. 2. Impaired responses of blood cells to TLR ligands and bacterial stimuli. (A to C) are representative of two independent experiments with cells from a healthy control (labeled C) and patients P1 and P2. (A) TNF α production in the supernatants of cultured whole blood cells stimulated for 24 hours with TLR ligands PAM₃CSK₄, PAM₂CSK₄, zymosan, PGN, LTA, Poly(I:C), LPS, and flagellin (see methods for the respective concentra-

tions), as measured by ELISA. (B) IL-6 production in the supernatants of peripheral blood mononuclear cells stimulated for 24 hours with CpG DNA, as measured by ELISA. (C) TNF α production in the supernatants of cultured whole blood cells treated with several bacterial stimuli (heat-killed *S. aureus*, *E. coli*, and H37Rv *M. tuberculosis*) or PMA-ionomycin, as measured by ELISA.



Western blot

Mutations IRAK-4/NEMO/I κ B α

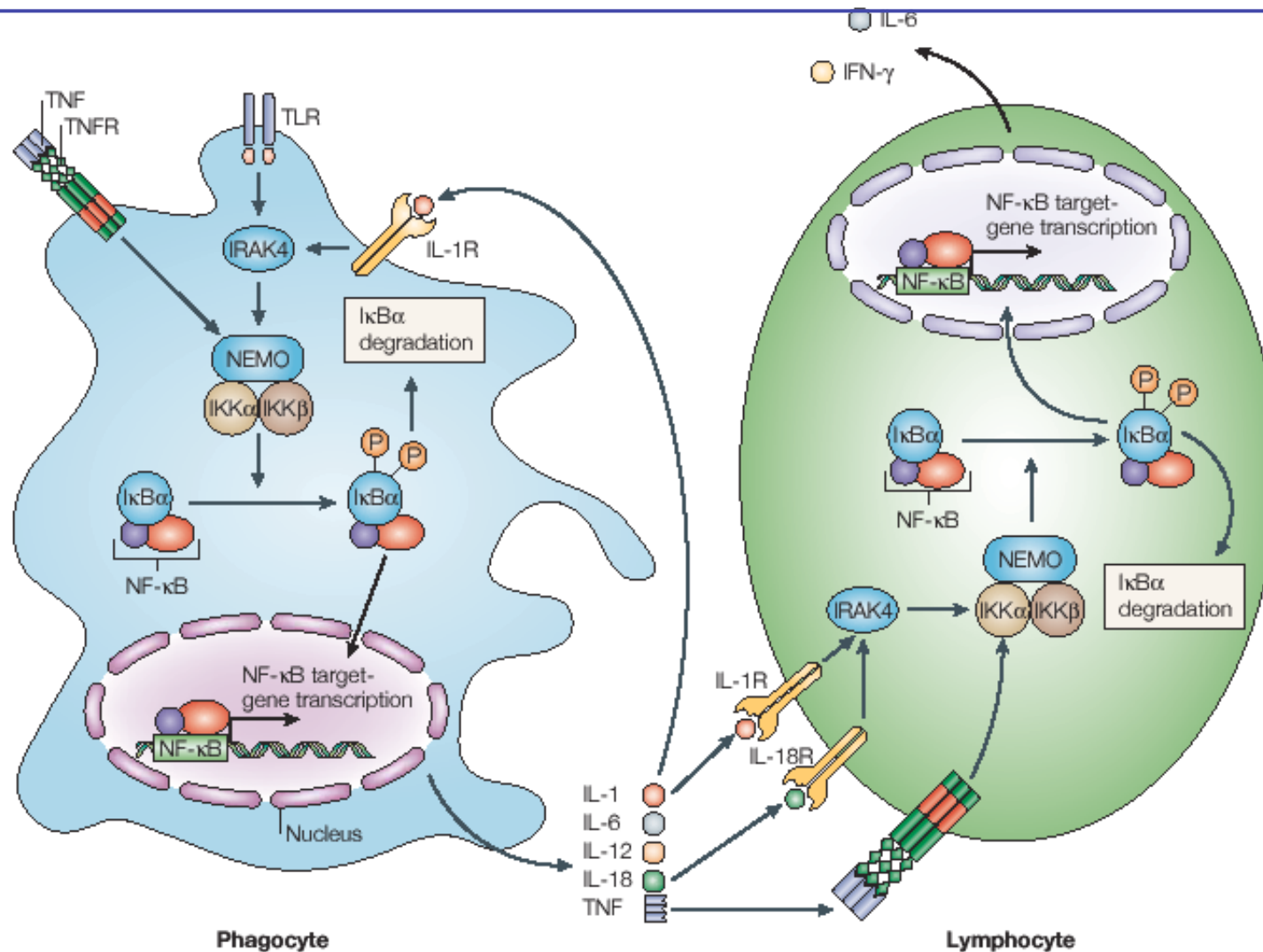
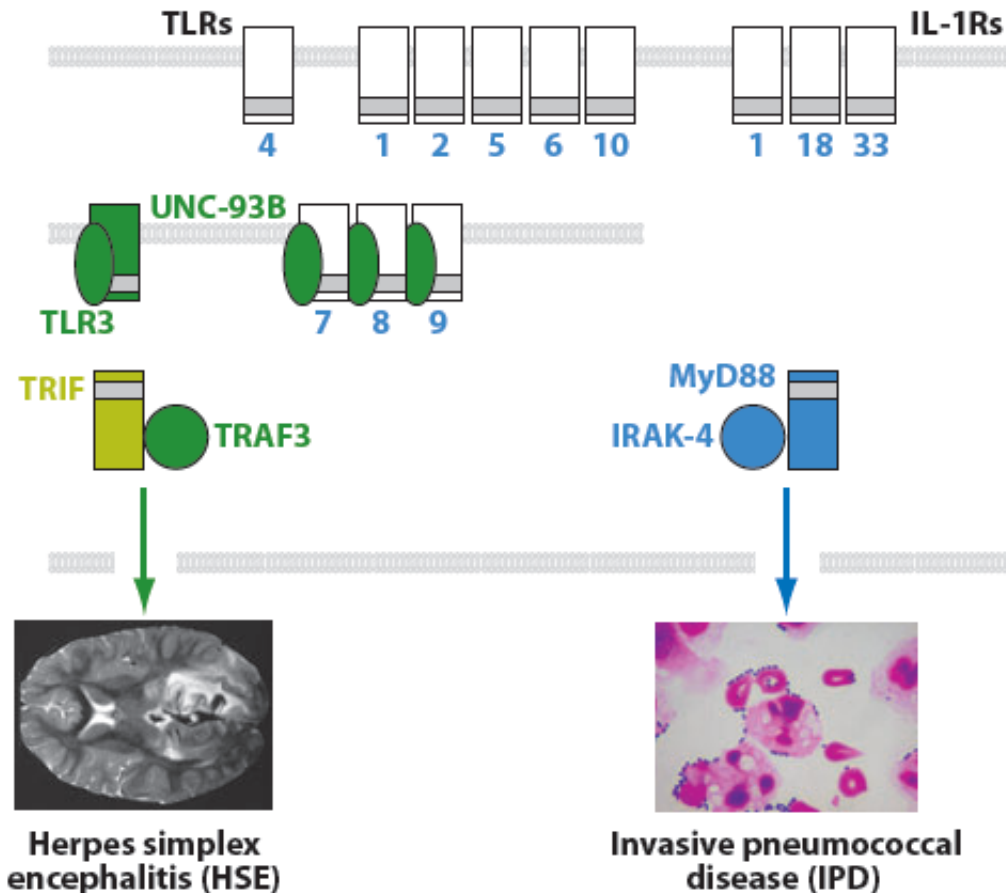


Figure 2 | A schematic showing the involvement of IRAK4, NEMO and I κ B α , and the TLR and NF- κ B signalling pathways downstream from TLR, IL-1R and TNFR superfamily members. Dendritic cells and macrophages normally



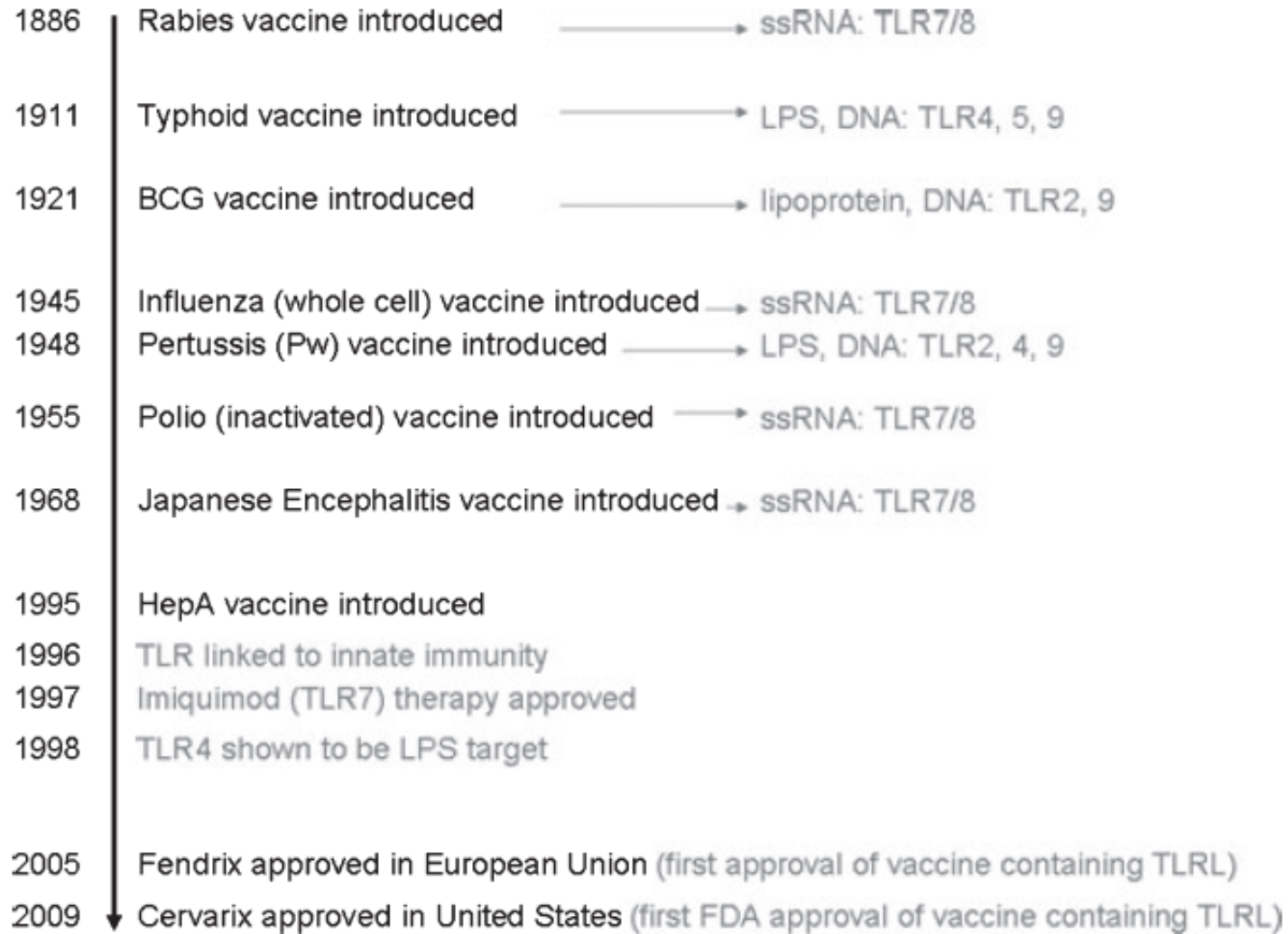
Patients déficients en TLR3, UNC-93B, ou TRAF3:
Susceptibles aux infections par Herpes simplex virus

Patients déficients en IRAK-4 ou MyD88:
Cellules ne répondent qu'aux ligands de TLR3
Patients susceptibles aux infections (pneumocoque, Staphylococcus, Pseudomonas).

Patients déficients en NEMO ou $I\kappa B\alpha$:
Susceptibles aux infections virales

Les TLR: utilisation des ligands comme
adjuvants de vaccination

Historique de l'utilisation des ligands des TLR comme adjuvants



Réponse immunitaire ciblée

Immunostimulant	Interaction	Type of immune response
TLRL		
Bacterial lipopeptide, lipoprotein, and lipoteichoic acid; mycobacterial lipoglycan; yeast zymosan, porin	TLR-2, 2/1, 2/6	Th1, Ab, NK
Viral double stranded RNA	TLR-3	NK
Lipopolysaccharide, lipid A, monophosphoryl lipid A (MPL®), AGPs, GLA	TLR-4	Strong Th1, Ab
Flagellin	TLR-5	Th1, CTL, Ab
Viral single stranded RNA, imidazoquinolines	TLR-7/8	Strong Th1, CTL
Bacterial DNA, CpG DNA, hemozoin	TLR-9	Strong Th1, CTL, and Ab; NK
Uropathogenic bacteria, protozoan profilin	TLR-11	Th1

Conclusions

Immunité innée:



- Reconnaissance de motifs PAMPs
- Transduction des signaux dans les cellules
- Phase effectrice 1: Induction de l'inflammation, phagocytose
- Phase effectrice 2: Induction de la maturation des CPA

→ Immunité adaptative

Inflammation chronique: conséquences pathologiques

Défaut de signalisation dans voies TLR: sensibilité aux infections

Importance de la régulation négative

Protocoles de vaccination ciblent les TLR (adjuvants)