

Basis of Immunology and Immunophysiopathology of Infectious Diseases

Jointly organized by
Institut Pasteur in Ho Chi Minh City and Institut Pasteur
with kind support from ANRS & Université Pierre et Marie Curie

January 24 – February 5, 2005
at the Institut Pasteur in Ho Chi Minh City, Vietnam

Lecture :
Receptors of innate immunity; Inflammation
Dr. Daniel Scott-Algara

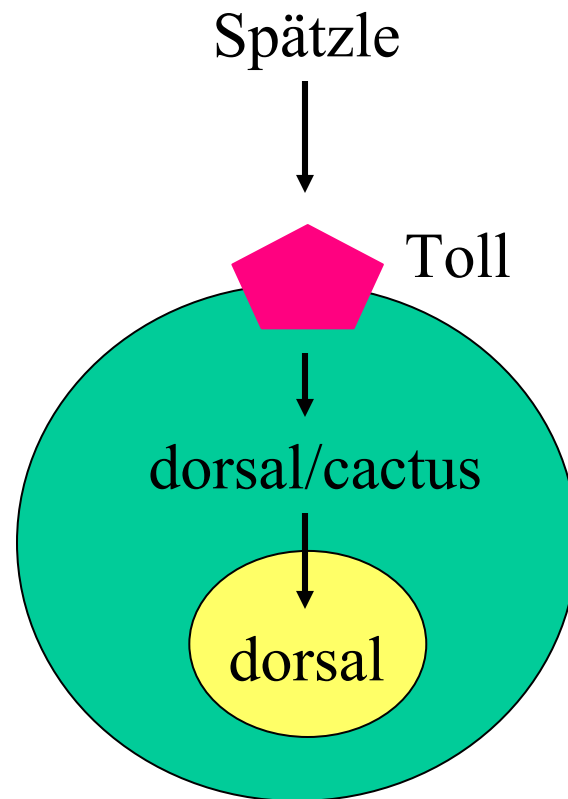
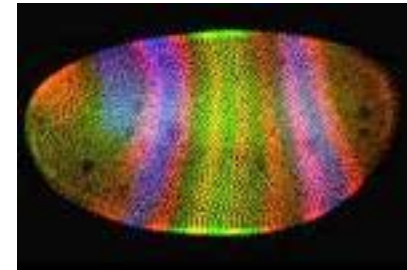
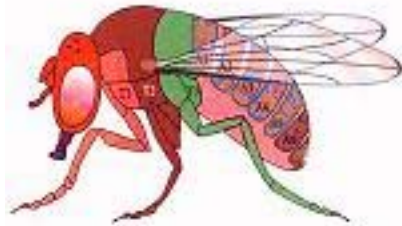
January 24, 2005

TLR et virus

Découverte des TLR

Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo

Andersson, Nüsslein-Vollhard et al, 1985



Dorsal = NFkB
Cactus = IκB

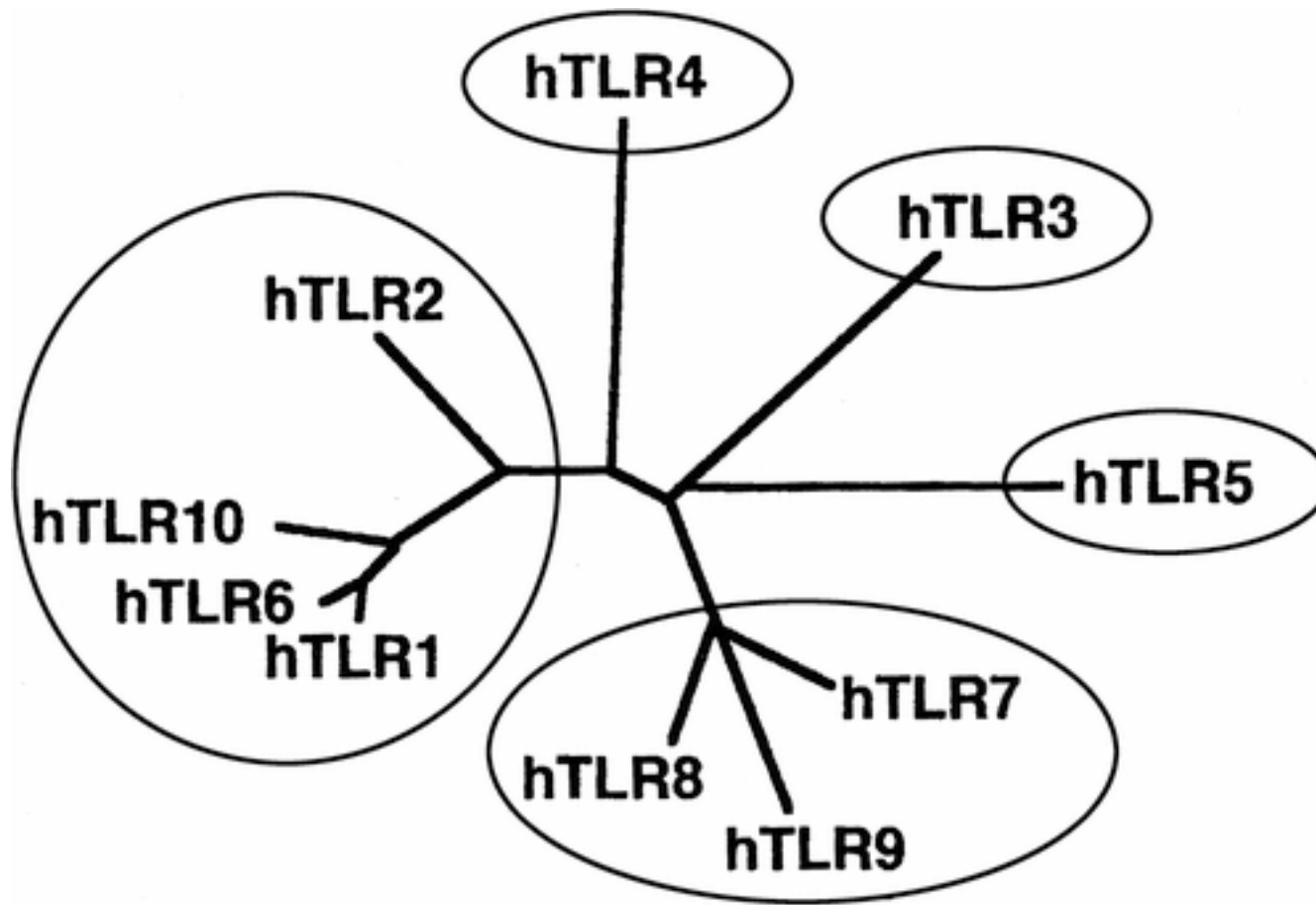
Une région du domaine cytoplasmique de Toll = homologie avec IL-1 R
(Schneider et al, 1991)

Toll= Role dans l'immunité?

Drosophila protein Toll mediates immune responses to fungal infection
(Lemaitre et al , 1996)

Gènes similaires à Toll (Toll-like-Receptors) identifiés chez les mammifères
(Taguchi et al, 1996)

au moins 11 TLR humains



Au moins 12 TLR chez la souris (pas de TLR10)

Takeda K, Ann Rev Imm, 2003

Structure

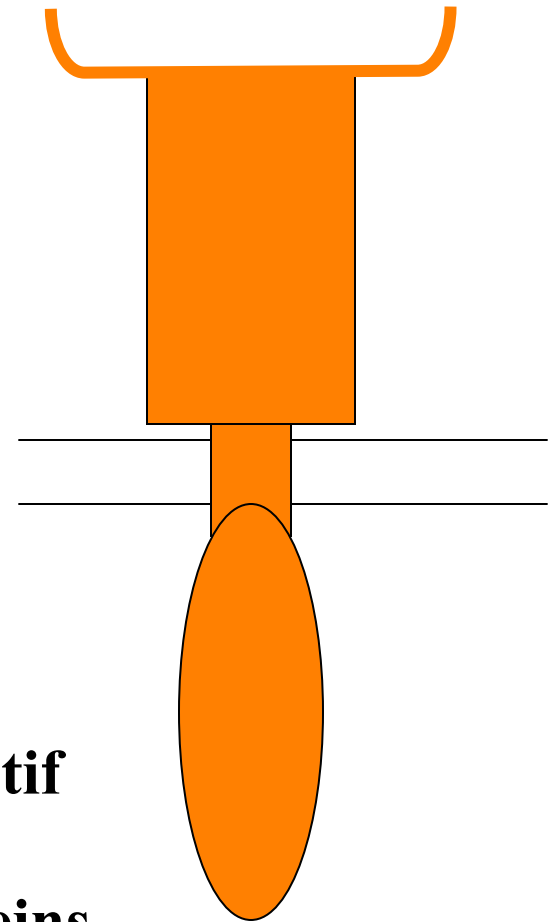
Type 1 transmembrane proteine

Domaine intra-cytoplasmique

Leucine rich domains

Each with Toll/IL-1/resistance (TIR**) motif**

****TIR** also in IL-1R/IL-18R, adapter proteins, ...**



Ligands des TLR

TLR1 : tri-acyl lipopeptides (bacteria)

TLR2 : lipopeptides, peptidoglycan, LPS atypique (Leptospira)

TLR3 : dsRNA

TLR4 : LPS, HSP60

TLR5 : Flagellin

TLR6 : di-acyl lipopetpides (mycoplasmes)

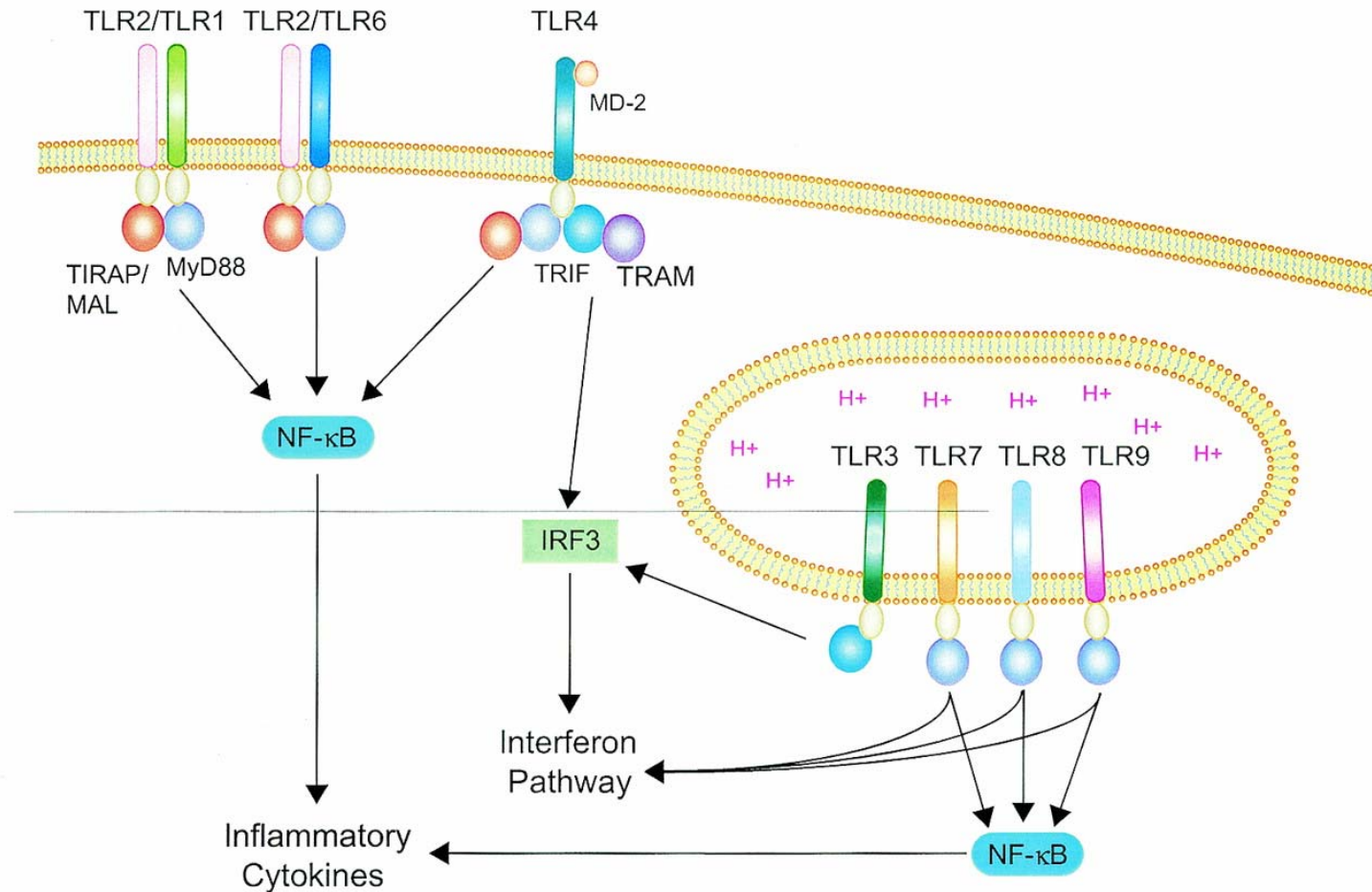
TLR7 : ssARN ?

TLR8 : ssARN ?

TLR9 : dsDNA riches en motifs CpG non-méthylés

TLR10 ?

TLR3, 7, 8, 9 : localisés dans endosomes



MYD88: molécule adaptatrice importante pour tous les TLR (sauf TLR3)

TLR2 (en combinaison avec TLR1 ou TLR6) et TLR4 utilisent MYD88 et TIRAP/MAL .

TLR4 utilise aussi TRIF et TRAM

TLR3 utilise TRI mais pas TRAM, induit bq de IFN β et molécules de costimulation, peu cytokines inflammatoires

Voies indépendantes de MyD88 également

Interactions entre TLR et molécules adaptatrices par interactions TIR homotypiques

Distribution cellulaire des TLR (quelques exemples)

TLR1 : MDC, PDC

TLR2 : MDC, macrophages, mast cells

TLR3 : MDC

TLR4 : macrophages, MDC, B cells, Treg, mast cells

TLR5 : MDC, Treg

TLR6 : MDC

TLR7 : PDC, Treg

TLR8 : MDC, Treg

TLR9 : PDC, mast cells

TLR10 : MDC

TLR4: sur Treg CD25⁺ et CD25⁻, pas sur CD25⁺ activés conventionnelles

Exposition des CD25 Treg à LPS augmente prolifération, survie et activité suppressive (Caramalho, JEM, 2003)

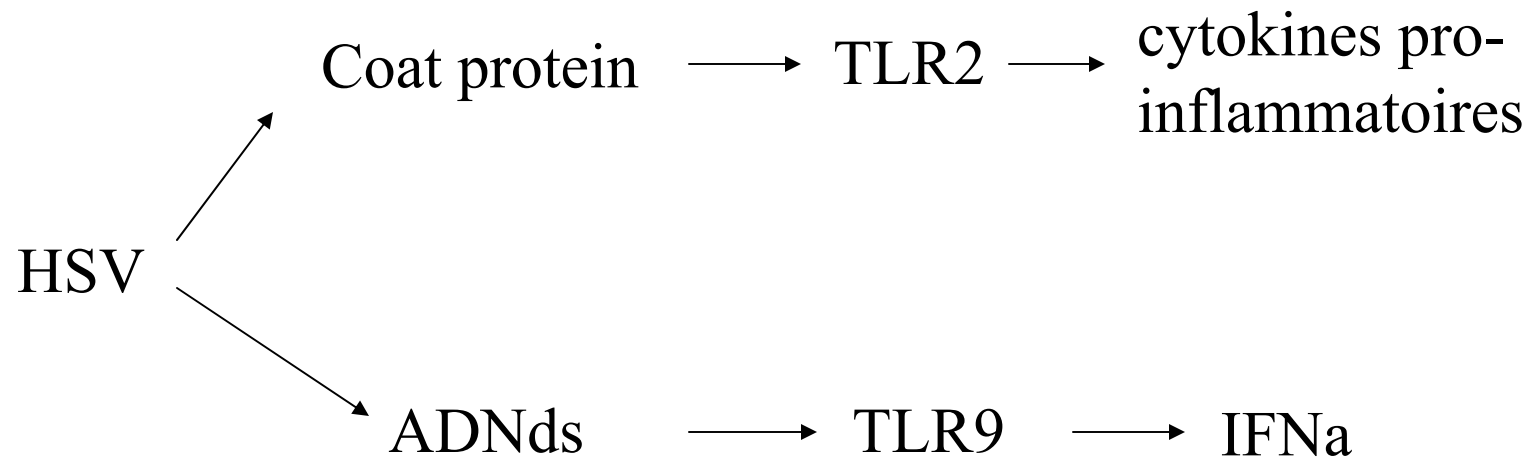
« Tolérance » : mécanisme de contrôle de l'inflammation

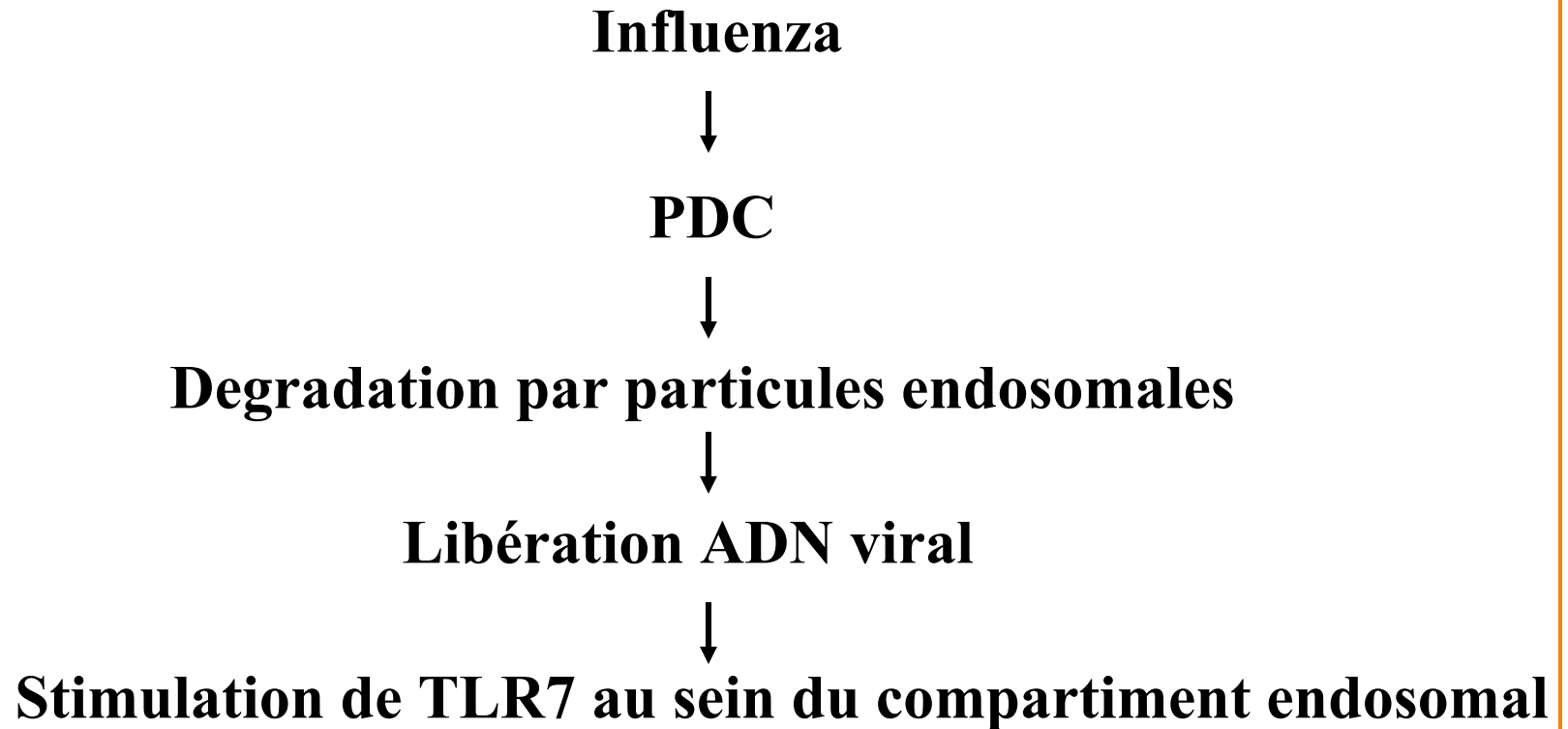
Ligands viraux des TLR

TLR1	lipopetides
TLR2	<u>protéine</u> : HCMV, measles (HA), LCMV, HSV
TLR3	<u>dsRNA</u> : reovirus, rotavirus, MCMV
TLR4	<u>protéine</u> : MMTV (env), RSV (protéine fusion), Cosackie virus
TLR5	flagellin
TLR6	lipopeptides
TLR7	<u>ssARN</u> : Influenza, VSV, HIV-1 (oligo RNA U5)
TLR8	?
TLR9	<u>dsDNA CpG riches</u> : HSV1, HSV2, MCMV
TLR10	?

Protéines virales ----> TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 (extracellulaire)

Acides nucléiques ---> TLR3, TLR7, TLR9 (intracellulaire)





Différentiation entre nucléotides viraux et cellulaires?
Compartimentalisation différente (ARN cellulaire pas dans endosomes)

Quelques exemples de stimulation de TLR par de virus

Measles souche sauvage/TLR2:

HA induit production cytokines dans cellules humaines

Souche vaccinale: ne stimule pas TLR2 et n'induit pas de cytokines

HSV-1/TLR2 ---> induction de IL-6, IL-8

HSV-1/TLR9 ---> IFNa, IFNb, IL-12

Reovirus/TLR2 ---> IFN I, IL-12, IL-6, TNFa

MMTV/TLR4:

augmentation de la réplication virale

Env se lie à TLR4, stimulation TLR4 sur cellules B,

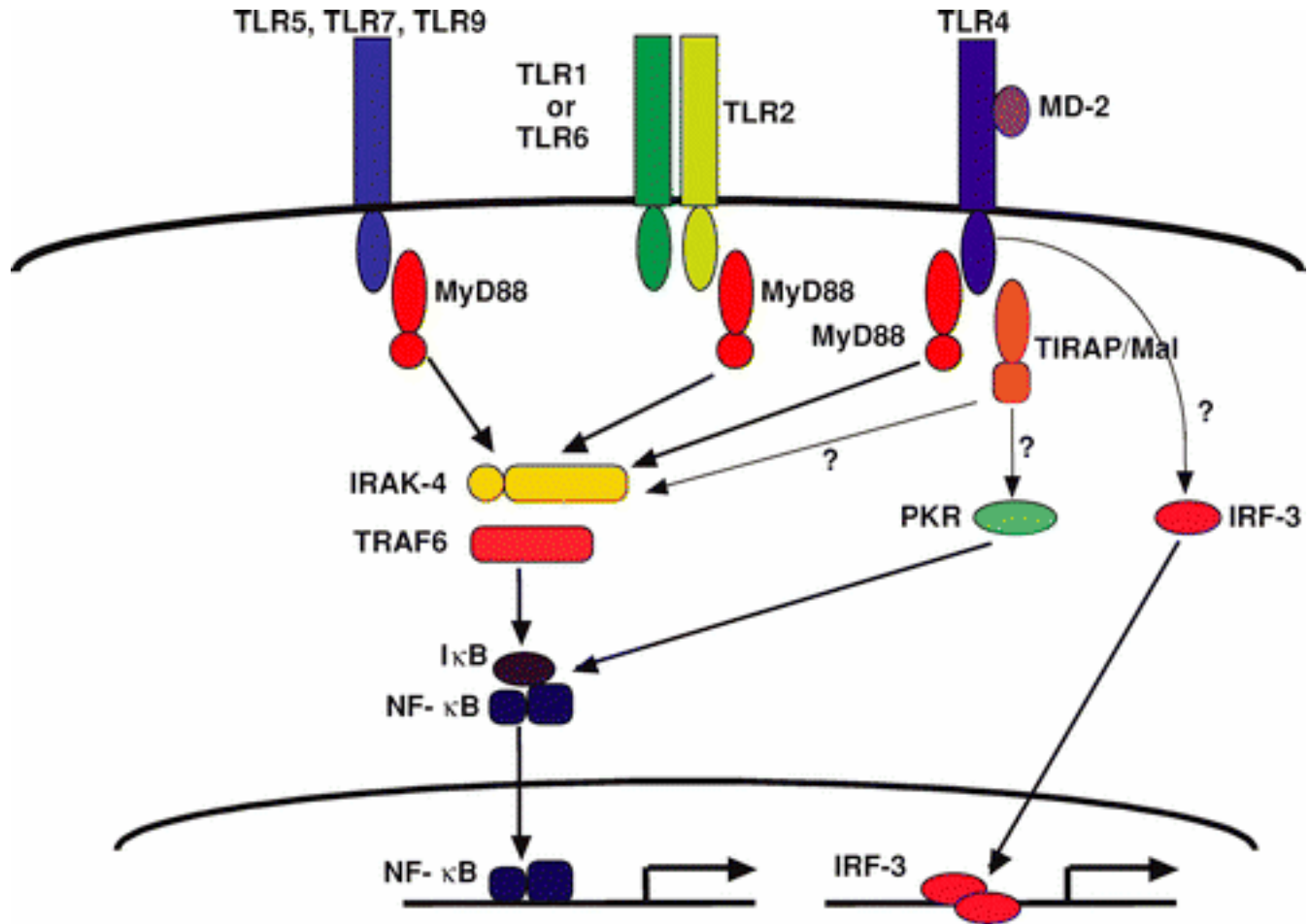
**augmente l'expression du récepteur du MMTV (CD71) et ainsi sa
réplication virale**

stimule TLR4 sur BMDC: augmente maturation des DC

Protéines virales comme antagonistes de TLR

**La protéine A52R du virus de la vaccine (VV) s'associe à
TRAF6 (TNFR-associated factor 6) et IRAK2 (IL-1R-associated kinase2)
et inhibe la signalisation via des TLR (TLR3,)
(Harte et al, JEM, 2003)**

Voies de signalisation



TIRAP/Mal: spécifique de voie TLR4 ?

Takeda K, Ann Rev Imm, 2003

Basis of Immunology and Immunophysiopathology of Infectious Diseases, Institut Pasteur in Ho Chi Minh City, Vietnam, January 24 – February 5, 2005

TLR et VIH

Augmentation de la réplication virale

Stimulation TLR2 et TLR9 sur THP1

Induit NFkb, active le LTR du VIH (Equils O et al, JI, 2003)

Stimulation TLR4 sur DC par LPS:

Augmente infectiosité du VIH augmente maturation des DC, les DC et surtout les DC matures, recrutement le VIH aux jonctions DC-T (McDonald, Science, 2003)

Stimulation de TLR2, TLR4, TLR9 sur mast cells

Augmente la réplication du VIH (Sundstrom et al, JI, 2004)

Expression TLR chez individus infectés

Monocytes patients VIH : TLR2 augmenté (Heggelund L, CID, 2004)

Infection SIV (tissus): diminution de TLR3 et TLR9 (puces)

Protéines VIH et TLR

VPU et Drosophile

VPU inhibe la dégradation de cactus

pas de signalisation par Toll

Inhibition des réponses immunes chez drosophile

(Leulier et al, EMBO, 2003)

anti-rétroviraux

PI bloquent act NFKB par TLR2 et TLR4 (Equils et al, 2004)

TLR4 ---> RANTES

LPS ---> TLR2/CD14 ---> TGFb

