

M/S : médecine sciences



Infection et auto-immunité : la piste des récepteurs Toll-like **Infection and autoimmunity : the TLR link**

Pauline Soulas, Anne Woods et Thierry Martin

Volume 21, numéro 12, décembre 2005

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/012006ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Soulas, P., Woods, A. & Martin, T. (2005). Infection et auto-immunité : la piste des récepteurs Toll-like. *M/S : médecine sciences*, 21(12), 1029–1031.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

Infection et auto-immunité : la piste des récepteurs Toll-like

Pauline Soulas, Anne Woods, Thierry Martin

Les mécanismes de tolérance immunitaire sont destinés à prévenir le développement des maladies auto-immunes. Concernant les lymphocytes B (LyB), les processus d'élimination décrits à ce jour (délétion clonale et anergie qui aboutissent à l'élimination de la cellule et édition du récepteur qui conduit à une perte de l'autoréactivité) ne sont que

physiologiques, ils ne sont pas activés et coexistent « en paix » avec leur auto-antigène. Les mécanismes que nous-mêmes et d'autres avons proposés d'appeler « ignorance immunologique » sont imparfaitement élucidés [2]. La rupture de cet état est certainement un des mécanismes à l'origine des maladies auto-immunes. De nombreux facteurs

génétiques influençant la susceptibilité aux maladies auto-immunes ont été identifiés. Néanmoins, ils apparaissent généralement insuffisants, suggérant un rôle important pour des facteurs environnementaux. Parmi ceux-ci, les infections jouent très probablement un rôle, suspecté de longue date, bien que les mécanismes physiopathologiques en restent mal connus [3]. Une hypothèse (la théorie dite antigène non-spécifique) formule que les dégâts tissulaires infligés par l'infection microbienne pourraient exposer des auto-antigènes aux lymphocytes autoréactifs.

Nous proposons un modèle mécanistique plus précis et original dans lequel l'infection par une bactérie induit *in vivo* la production d'auto-anticorps : la stimulation simultanée de récepteurs Toll-like (TLR) et du récepteur de l'antigène des LyB (BCR) à la surface de lymphocy-

Laboratoire d'Immunopathologie, Inserm U.737, Université Louis Pasteur Strasbourg 1, Centre de recherche d'immunologie et d'hématologie, Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex. France.

P. Soulas (adresse actuelle) : Inserm U.429, Développement normal et pathologique du système immunitaire, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Thierry.Martin@chru-strasbourg.fr

tes autoréactifs induit une rupture de leur « ignorance immunologique » [4]. Les TLR sont les principaux récepteurs de l'immunité innée décrits à ce jour chez les mammifères [5]. Ils reconnaissent des motifs biochimiques conservés particuliers aux bactéries et aux virus appelés PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*). Les TLR sont exprimés par les cellules du système immunitaire et jouent un rôle important dans l'initiation des réponses immunitaires adaptatives en permettant notamment l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et macrophages). Par exemple, TLR4 reconnaît le lipopolysaccharide qui est un composant de la membrane externe des bactéries Gram⁻ tandis que TLR2 reconnaît les lipoprotéines de certaines bactéries telles que *Borrelia burgdorferi*, l'agent de la maladie de Lyme [6]. Nous avons établi un modèle de souris transgéniques (tg) qui reproduit l'état d'« ignorance immunologique » physiologique [2, 4, 7]. Chez ces animaux, la plupart des LyB expriment un facteur rhumatoïde (FR) humain, soit de faible affinité (lignée Smi), soit de forte affinité (lignée Hul). Les FR sont des auto-anticorps reconnaissant la région constante des immunoglobulines G (IgG) et qui apparaissent dans le sérum au cours de nombreuses maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus. Chez le

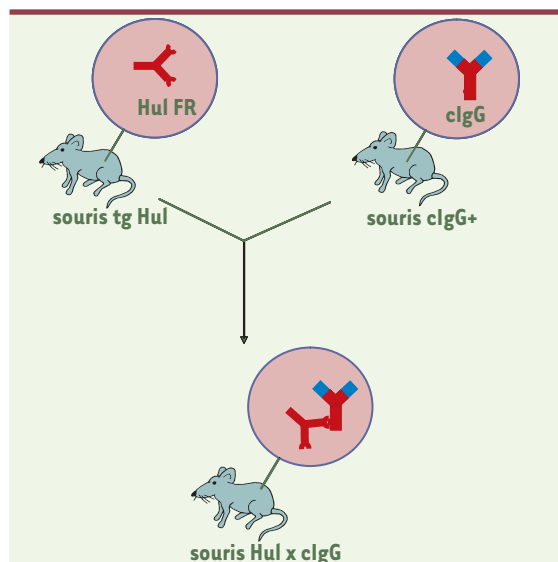


Figure 1. Production des souris Hul x clgG. Les souris transgéniques (tg) pour le facteur rhumatoïde (FR) humain Hul sont croisées avec des souris *knock-in* chez lesquelles le gène codant pour la région constante des IgG1 a été remplacé par son équivalent humain. Les souris *clgG*⁺ produisent des IgG chimériques à régions variables murines et à région constante humaine ; à l'inverse des IgG murines, les *clgG* sont reconnues par les FR humains. Les régions en rouge sont d'origine humaine, celles en bleu sont murines. Les souris Smi x *clgG* sont obtenues de manière analogue.

partiellement efficaces [1]. En effet, les sujets sains possèdent de nombreux LyB autoréactifs. Dans les conditions

simultanée de récepteurs Toll-like (TLR) et du récepteur de l'antigène des LyB (BCR) à la surface de lymphocy-



sujet sain, les LyB FR sont présents en nombre élevé mais ne produisent quasiment pas de FR malgré la présence de quantités importantes d'IgG. Ils sont typiquement « ignorants » ; leur rôle physiologique reste mystérieux [8]. Les FR Smi et Hul ne reconnaissent pas les IgG de souris, les LyB FR ne sont pas en situation d'auto-réactivité chez les animaux tg. En revanche, lorsque l'on croise des souris tg Smi ou Hul avec des souris ayant un *knock-in* pour le gène de la région constante des IgG1 humaines (souris SmixclgG ou HulxclgG) et qui produisent des IgG chimériques (clgG) à régions constantes humaines et régions variables murines, les LyB FR tg sont placés en situation d'auto-réactivité (Figure 1). Sur un fond génétique

non connu pour favoriser l'auto-immunité, ils coexistent en paix avec les clgG et ne produisent que très peu de FR dans le sérum (situation identique à celle de l'homme sain). L'infection des souris tg par *Borrelia burgdorferi* entraîne une activation et une prolifération des LyB FR dans les ganglions ainsi qu'une production de FR dans le sérum. L'activation des LyB est en partie non-spécifique, liée à l'engagement de TLR puisqu'elle est abolie en l'absence de MyD88 (principal adaptateur de la voie de signalisation des TLR). Mais le résultat le plus intéressant est que la production de FR n'est significative et prolongée que lorsque l'auto-antigène (les clgG) est présent et que l'affinité du FR est élevée (c'est-à dire chez les

animaux Hul x clgG). *In vitro*, les LyB FR ne sont pas activables par les IgG humaines seules, le sont modérément par des extraits de *Borrelia*, mais sont fortement activés par des complexes immuns IgG-*Borrelia*. Cette suractivation est bloquée par la ciclosporine A, connue pour prévenir l'activation des LyB induite par le BCR, sans interférer avec la voie TLR [9]. Nous proposons qu'existe une synergie entre les voies TLR et BCR induites par les complexes immuns IgG-*Borrelia*. En d'autres termes, l'activation de la voie TLR rend les LyB, auparavant « ignorants », activables par leur auto-antigène. Cette co-signalisation induit l'activation et la prolifération des LyB, mais la pleine production de FR reste dépendante de la présence de LyT CD4, comme l'attestent des expériences *in vivo* où l'administration d'un anticorps anti-CD4 bloquant prévient la surproduction de FR dans les animaux Hul x clgG infectés. Or, les LyB FR ne peuvent recevoir l'aide de LyT anti-clgG car ils sont éliminés par les mécanismes de tolérance. Le scénario le plus probable est que les LyB FR, stimulés par les complexes immuns IgG-*Borrelia*, sont capables, après les avoir internalisés, de recevoir l'aide de LyT spécifiques en leur présentant des antigènes borréliens (Figure 2) [10]. Ce travail, soulignant l'implication possible des TLR dans l'initiation de l'auto-immunité, devrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Il reste à présent à comprendre pourquoi tous les sujets ne développent pas une pathologie auto-immune au décours d'un état infectieux. ♦

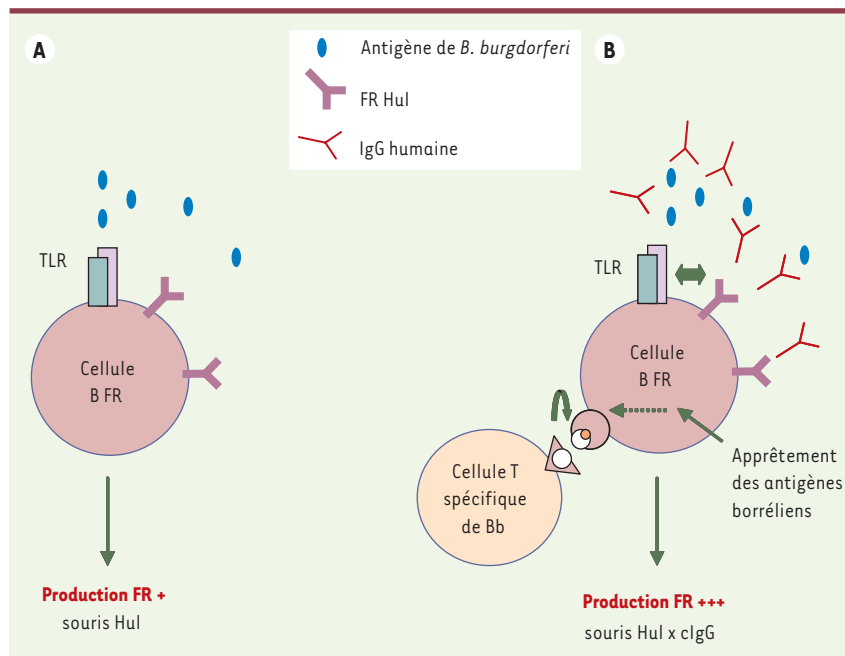


Figure 2. Mécanisme possible d'activation des LyB exprimant des FR Hul dans les souris Hul x clgG par des complexes immuns contenant des IgG anti-*B. burgdorferi* (Bb) et des antigènes de *B. burgdorferi*. **A.** Les LyB, y compris les LyB FR, sont stimulés par *B. burgdorferi* par l'intermédiaire d'une interaction avec des TLR dont TLR2. Dans les souris Hul, le transgène FR ne reconnaît rien, il n'y a pas de signal par le BCR. **B.** La présence de clgG anti-*B. burgdorferi* dans les souris Hul x clgG conduit à la formation de complexes immuns contenant *B. burgdorferi* qui induisent un co-signal par l'intermédiaire de TLR et du BCR de spécificité FR. Les antigènes de *B. burgdorferi* après internalisation dans les LyB FR par le BCR sont apprêtés en peptides ; des LyT spécifiques de *B. burgdorferi* coopèrent pour augmenter l'activation des LyB FR et la production de FR en « croyant » aider des LyB anti-*B. burgdorferi* (+ et +++ représentent l'intensité de production de FR) (adapté d'après [4] avec la permission de *J Clin Invest*).

Infection and autoimmunity : the TLR link

RÉFÉRENCES

1. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005 ; 435 : 590-7.
2. Koenig-Marrony S, Soulas P, Julien S, et al. Natural autoreactive B cells in transgenic mice reproduce an apparent paradox to the clonal tolerance theory. *J Immunol* 2001 ; 166 : 1463-70.



3. Christen U, Von Herrath MG. Infections and autoimmunity-good or bad? *J Immunol* 2005; 174 : 7481-6.
4. Soulas P, Woods A, Jaulhac B, et al. Autoantigen, innate immunity, and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection. *J Clin Invest* 2005; 115 : 2257-67.
5. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev* 2004; 4 : 499-511.
6. Alexopoulou L, Thomas V, Schnare M, et al. Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. *Nat Med* 2002; 8 : 878-84.
7. Julien S, Soulas P, Garaud JC, et al. B cell positive selection by soluble self-antigen. *J Immunol* 2002; 169 : 4198-204.
8. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16 : 246-53.
9. Rui L, Vinuesa CG, Blasioli J, Goodnow CC. Resistance to CpG DNA-induced autoimmunity through tolerogenic B cell antigen receptor ERK signaling. *Nat Immunol* 2003; 4 : 594-600.
10. Roosnek E, Lanzavecchia, A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med* 1991; 173 : 487-9.

NOUVELLE

Réponse coordonnée des voies de surveillance de l'intégrité du génome au stress réplicatif chez *Schizosaccharomyces pombe*

Stefania Francesconi

CNRS UMR2027, Institut Curie,
Centre Universitaire d'Orsay,
91405 Orsay, France.
sfrances@curie.u-psud.fr

L'intégrité du génome des organismes vivants est constamment menacée par différents facteurs extrinsèques ou intrinsèques aux cellules. Pour faire face à cette constante menace, des systèmes de surveillance (*checkpoints*) contrôlent l'accomplissement de la réplication de l'ADN et la présence de lésions sur celui-ci. L'activation de ces voies aboutit à l'arrêt du cycle cellulaire en liaison avec l'induction de la réparation de l'ADN, l'inhibition de la réplication et l'activation des systèmes de récupération [1, 2]. En outre, le système de surveillance du fuseau mitotique assure à chaque cycle cellulaire la ségrégation correcte des chromatides sœurs dans les cellules filles [3]. Il faut souligner que les voies de surveillance de l'intégrité du génome sont conservées des levures à l'homme. Les cassures double-brin (CDB) de l'ADN sont parmi les lésions les plus dangereuses pour l'intégrité du génome. Elles peuvent se former spontanément au cours de la réplication de l'ADN ou être induites par des agents physiques comme les radiations ionisantes (RI), ou chimiques comme la camptothécine (CPT), un inhibiteur de la topo-isomérase I (Top I). Au

cours de la réplication de l'ADN, l'inhibition de la Top I provoque l'effondrement des fourches de réplication et, par conséquent, la formation de CDB [4]. Chez la levure *Schizosaccharomyces pombe* et chez les vertébrés, l'exposition des cellules aux RI ou à la CPT induit l'activation de la kinase Chk1 (*checkpoint 1*), un des effecteurs de la voie de surveillance de la réparation de l'ADN.

Chez *S. pombe*, l'activation de Chk1 dépend de sa phosphorylation au niveau de la sérine 345 par la kinase Rad3, homologue de la kinase ATR (*ataxia telangiectasia and rad3 related*) des vertébrés. L'activation de Chk1 par Rad3 conduit à un arrêt du cycle cellulaire en phase G2, et donc à un retard d'entrée en mitose [5]. Le passage en mitose sera déclenché lorsque les lésions sur l'ADN sont réparées. Pour que Rad3 puisse phosphoryler Chk1, la présence de la protéine Crb2 est nécessaire [6, 7]. Crb2 est une protéine contenant, dans sa partie carboxyterminale, un domaine Tudor et deux domaines BRCT (*BRCA1 C-terminus*). Cette partie de la protéine est fortement homologue à la protéine de contrôle Rad9 de *S. cerevisiae* et à la

protéine suppresseur de tumeur 53BP1 (*p53 binding protein 1*) humaine [8]. En fait, nous pouvons considérer la protéine Crb2 comme l'homologue fonctionnel de la 53BP1 : les deux protéines sont requises pour l'activation du système de surveillance de la réparation de l'ADN en réponse aux CDB, et elles sont recrutées au niveau des lésions de l'ADN en fonction des modifications de la chromatine.

L'allèle mutant *crb2PH* (mutations dans la proline 629 et l'histidine 632) code une protéine dont les domaines BRCT ne sont pas fonctionnels. Nous avons montré, ainsi que d'autres équipes, que ces domaines sont indispensables à l'activation de Chk1 par Rad3, et donc à l'activation du système de surveillance de la réparation de l'ADN. En effet, les cellules *crb2PH* sont sensibles à différents agents génotoxiques (RI par exemple), car elles sont incapables d'activer Chk1 et, par conséquent, elles sont incapables de bloquer l'entrée en mitose lorsque l'ADN est endommagé. Nous avons observé que, contrairement aux cellules qui ne possèdent pas le gène *crb2*, les cellules qui expriment l'allèle mutant *crb2PH* restent résistantes à des génotoxiques qui interfèrent avec la réplication de l'ADN, notamment à la CPT. Puisque les cellules *crb2PH* ne peuvent