

L'INNÉ, L'ACQUIS ET LA DROSOPHILE

Vincent Lotteau

RÉFÉRENCES

1. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote ? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1989 ; 54 : 1-13.
2. Lenschow DJ, Watanas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996 ; 14 : 233-58.
3. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity : impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997 ; 9 : 4-9.
4. Hérold C, Elhabazi A, Bensussan A, Boumsell L. Implication des molécules « CD » dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T. *Med Sci* 1995 ; 11 : 669-80.
5. Belvin MP, Anderson KV. A conserved signaling pathway : the Drosophila Toll-Dorsal pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996 ; 12 : 393-416.
6. Lemaitre B. La drosophile : un modèle pour l'étude de la réponse immunitaire innée. *Med Sci* 1999 ; 15 : 15-22.
7. Bulet P. Les peptides antimicrobiens de la drosophile. *Med Sci* 1999 ; 15 : 23-9.
8. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffman JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/Cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996 ; 86 : 973-83.
9. Williams MJ, Rodriguez A, Kimbell DA, Eldon ED. The 18-wheeler mutation reveals complex antibacterial gene regulation in *Drosophila* host defense. *EMBO J* 1997 ; 16 : 6120-30.

ADRESSE

V. Lotteau : chargé de recherche à l'Inserm. Inserm, Immunologie clinique, ENS de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.

L'immunité innée et l'immunité acquise ont longtemps été présentées comme deux modes de défense différents et indépendants. L'immunité innée ou naturelle est très ancienne, on la retrouve chez les invertébrés et les plantes. Elle doit en partie son efficacité à sa rapidité d'action et a longtemps été considérée comme un moyen de lutte peu sophistiqué et brutal ; son intérêt était de contenir l'infection, donnant le temps à l'immunité acquise de s'adapter à une situation de danger et d'éliminer les agents infectieux tout en gardant la mémoire. Le système immunitaire adaptatif, ou immunité acquise, peut identifier spécifiquement une infinité d'antigènes car il s'appuie sur la sélection de clones de lymphocytes T et B qui expriment tous des récepteurs d'antigène différents engendrés par des réarrangements somatiques. Le recrutement des clones lymphocytaires spécifiques d'un antigène est long, d'où la nécessité de contenir l'infection par un système de défense naturelle à large champ d'action.

La séparation entre inné et acquis se heurte à une difficulté majeure. Si le système immunitaire adaptatif peut reconnaître tous les antigènes de la nature, il n'est capable d'en évaluer ni l'origine ni la signification. Cela est bien illustré par le fait que l'injection d'un antigène, en général sous forme d'une protéine ou d'un fragment protéique, n'entraîne pas de réponse immunitaire et peut même induire un état de tolérance. En fait, la reconnaissance d'un antigène par les lymphocytes n'entraîne de réponse que si elle a lieu dans un contexte

d'infection. Ce contexte infectieux peut être fourni artificiellement, par exemple par des adjuvants dans les préparations vaccinales. Le système immunitaire adaptatif, aussi performant soit-il, doit donc être informé de la présence d'éléments étrangers dans l'organisme pour entrer en action. Qui transmet cette information et sous quelle forme ?

Les premiers éléments de réponse arrivèrent dès 1989 lorsque C. Janeway *et al.* proposèrent que la présence de structures étrangères dans les adjuvants, comme les extraits bactériens, pouvait être détectée par le système immunitaire inné [1]. Cette détection provoquerait une mise en alerte de l'organisme autorisant le système immunitaire adaptatif à réagir. En d'autres termes, c'est l'inné qui informe l'acquis d'un problème infectieux.

Pourquoi une telle précaution ? Le répertoire des récepteurs d'antigène s'établit au hasard des réarrangements géniques et n'est pas particulièrement orienté vers la reconnaissance des structures étrangères. Les lymphocytes qui reconnaissent des structures du soi doivent donc être éliminés physiquement ou fonctionnellement. Un premier tri a lieu dans le thymus mais ne concerne pas les lymphocytes auto-immuns spécifiques de la plupart des antigènes du soi de la périphérie. Un double système de signalisation prévient l'activation de ces lymphocytes auto-immuns [2]. Au moment de la reconnaissance d'un antigène, un premier signal est transmis par le récepteur d'antigène mais ce signal n'est pas suffisant pour entraîner l'activation des lymphocytes. Pour obtenir la proliféra-

tion et l'activation des lymphocytes, un second signal doit être délivré par des molécules de co-stimulation. On conçoit que l'expression de ces molécules de co-stimulation doit être étroitement réglée du fait du danger potentiel qu'elles représentent de déclencher des réactions auto-immunes.

C'est le système immunitaire inné qui signale la présence d'agents pathogènes dans l'organisme et permet au système adaptatif de s'activer en recrutant tous les clones lymphocytaires spécifiques des antigènes de ces agents. Il faut donc que la distinction entre soi et non-soi soit faite par le système immunitaire inné et qu'elle induise l'expression des molécules de co-stimulation. En simplifiant, on peut énoncer deux principes [3].

1. Il existe des motifs moléculaires spécifiques des agents pathogènes. Ceux-ci peuvent être communs à la plupart des pathogènes mais doivent rester distincts des motifs du soi de l'hôte.

2. Il existe des récepteurs spécialisés dans la reconnaissance des motifs moléculaires des agents pathogènes. L'engagement de ces récepteurs avec leurs ligands induit l'expression des molécules de co-stimulation et la production de cytokines qui activent des fonctions immunitaires multiples.

C'est au niveau des cellules présentatrices d'antigènes que le lien s'est établi entre immunité innée et immunité acquise. Ces cellules ont la double capacité de détecter la présence d'agents infectieux grâce à des récepteurs, ce qui induit l'expression des molécules de co-stimulation, et de présenter les antigènes de ces agents aux lymphocytes T sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La reconnaissance des complexes CMH-peptides antigéniques à la surface de ces cellules entraîne l'activation des lymphocytes car elle est accompagnée du second signal transmis par les molécules de co-stimulation [4].

Les récepteurs qui détectent la présence d'agents infectieux appartiennent à différentes familles. Il peut s'agir de lectines, d'intégrines, de récepteurs *scavenger* de différentes classes et de protéines riches en leucine comme CD14 et les TLR (pour

Toll like receptors). Pour la plupart de ces récepteurs, les voies qui mènent à l'éveil du système immunitaire adaptatif restent assez floues. Pour d'autres, comme Toll et TLR, les informations affluent.

Les voies de transmission des signaux empruntées lors du déclenchement des défenses naturelles ont été remarquablement conservées au cours de l'évolution [5]. Dans ce numéro de *médecine/sciences*, Bruno Lemaître et Philippe Bulet font état des travaux effectués chez la drosophile, un organisme type qui n'a pas développé de système immunitaire adaptatif [6, 7]. Chez la drosophile, des voies de signalisation communes sont empruntées au cours du développement de l'animal et pour répondre aux infections [5]. Le meilleur exemple est sans doute la découverte de la protéine Toll qui est impliquée dans le développement embryonnaire de l'axe dorso-ventral. Toll est une protéine membranaire qui transmet à la cellule des signaux de développement en activant des facteurs de transcription de la famille Rel, mais cette voie n'est pas seulement empruntée pour le développement harmonieux de la jeune drosophile. En effet, la drosophile réagit rapidement à une infection en produisant des peptides antimicrobiens dont les régions régulatrices sont sous le contrôle de facteurs de transcription possédant le domaine Rel. Tous les peptides antimicrobiens ne sont pas réglés par la voie Toll et des protéines apparentées à Toll viennent renforcer la lutte contre les infections en contrôlant la production de certains peptides antibactériens. Ainsi, avec des mécanismes relativement simples et très conservés, la drosophile peut développer des réponses appropriées à différents types d'infection [8, 9].

Des analogies structurales ont tout d'abord été trouvées entre Toll et le récepteur de l'IL1 chez l'homme. Les protéines TLR ont ensuite été identifiées comme les homologues des protéines Toll et la famille des facteurs de transcription Rel est apparentée à la famille NFκB qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués à la fois dans les défenses innées et les défenses adap-

tatives [5, 10]. La découverte par Medzhitov *et al.* que TLR4 induit l'expression des molécules de co-stimulation B7.1 à la surface des macrophages a placé la famille des TLR au centre du réseau de communication entre immunité innée et immunité acquise [10]. Elle a aussi engagé la chasse aux analogues humains des protéines du système immunitaire des invertébrés, en particulier de la drosophile, car il est vraisemblable que c'est par elles que s'effectue l'orientation du système immunitaire vers des moyens de lutte adaptés aux différents types d'infection. En effet, tout comme la drosophile peut réagir différemment en fonction de l'agent infectieux, il semble que le système immunitaire inné des vertébrés transmette des informations à la fois sur la présence et sur la nature de l'agent infectieux et donc sur le type de réponse adaptative à mettre en place. Une fois ces procédés démasqués, il y a bon espoir qu'ils pourront être utilisés en immunothérapie et vaccinologie. Les industriels ne s'y sont pas trompés et sont très actifs dans ce domaine.

Pour les immunologistes, la distinction entre le soi et le non-soi a toujours été au centre du débat. La découverte des molécules de co-stimulation et du contrôle de leur expression a réorienté le débat vers une distinction entre infectieux et non-infectieux ou, plus largement, comme le suggère P. Matzinger, entre ce qui est dangereux pour l'organisme et ce qui ne l'est pas [11, 12] ■

RÉFÉRENCES

10. Medzhitov RM, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997 ; 388 : 394-7.
11. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996 ; 272 : 50-4.
12. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994 ; 12 : 991-1045.

TIRÉS À PART

V. Lotteau.