

Lupus Erythémateux Systémique et Immunité Innée

J.Pourrat

Néphrologie et Immunologie Clinique

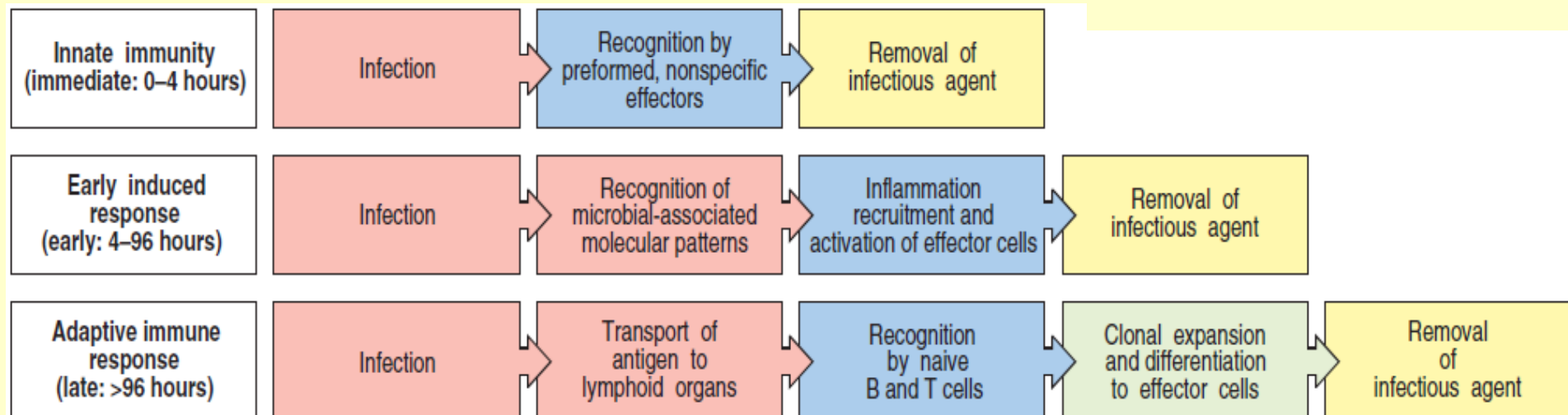
CHU Rangueil

Lupus Erythémateux systémique

- « Maladie auto-immune », caractérisée par un dysfonctionnement du système immunitaire
- Jusqu'à ces derniers temps, l'attention était exclusivement portée sur :
 - Les auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-DNA..)
 - Les cellules produisant les auto-anticorps
 - Les lésions induites par les auto-anticorps

Le système de l'immunité :

- défend l'organisme contre les envahisseurs
- ne se limite pas à l'immunité adaptative, médiée par les anticorps, spécifique d'un agent infectieux, très puissante, mais tardive
- mais comporte une composante d'immunité innée « préformée », capable d'identifier immédiatement des familles d'agents pathogènes



Le système de l'immunité innée :

- 1ère ligne de défense contre les micro-organismes
- Conservé dans l'évolution des espèces
- Reconnaissance de motifs moléculaires présents sur des pathogènes et absents sur les tissus normaux de l'hôte
- Déclenche les mécanismes de l'inflammation
- Déclenche la mise en action de l'immunité adaptative
- Récemment reconnu comme participant essentiel à la physiopathologie des maladies auto-immunes

Le système de l'immunité innée :

- Est composé :
 - De récepteurs à la surface ou à l'intérieur des cellules :
 - Les Toll-like receptors
 - De molécules solubles :
 - le Complément
 - Les Cytokines
 - De cellules effectrices :
 - Macrophages
 - Neutrophiles
 - Cellules dendritiques

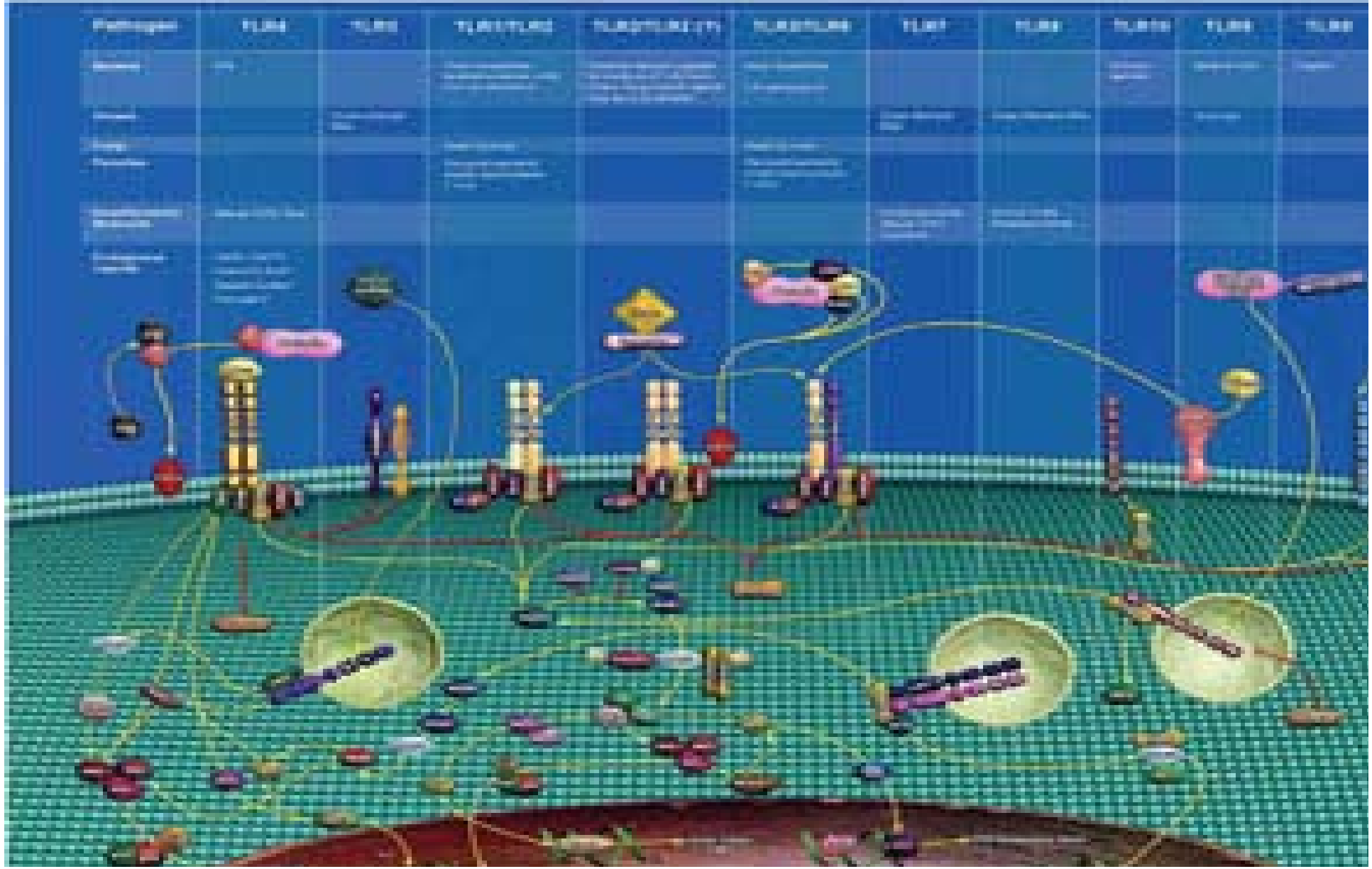
Toll-like Récepteurs

- Découverte chez la drosophile d'un récepteur protéique « Toll » impliqué dans la défense contre les infections fongiques (1996)
- Découverte progressive de récepteurs « Toll-like » communs à toutes les espèces
- 10 Toll-like Receptors (TLR) sont connus chez l'homme :
 - Certains à la membrane de la surface des cellules, reconnaissent des familles de bactéries : p.ex. TLR4 reconnaît le LPS des bactéries gram-négatives
 - Certains à la membrane d'organites intracellulaires (endosomes), reconnaissent l'ARN ou l'ADN de virus : TLR3, TLR7 et TLR9

Toll-Like Receptors

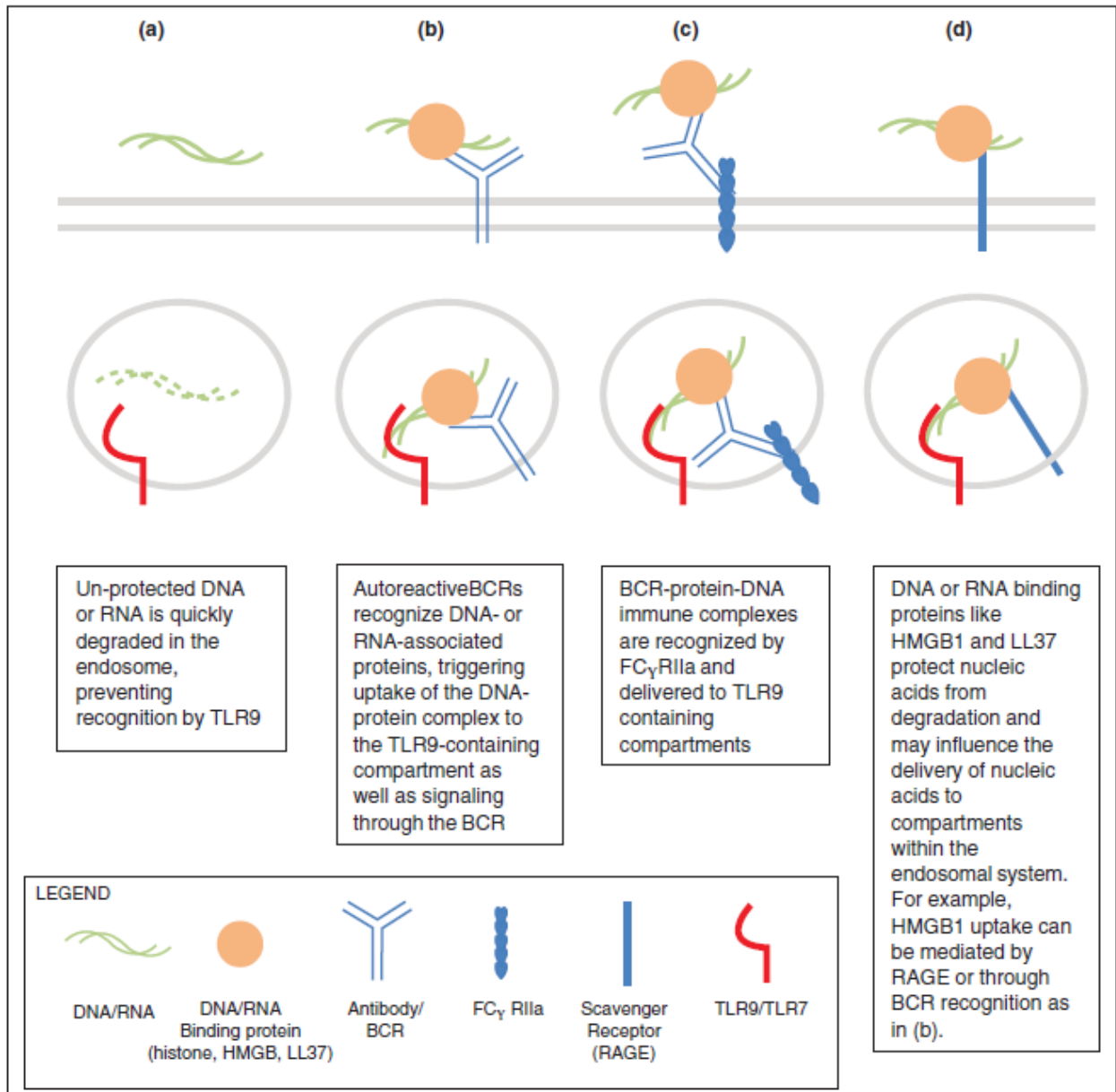
STRUCTURE AND FUNCTION

Toll-like receptors (TLRs) are a class of proteins that play a central role in the innate immune system. They are found on the surface of cells and are responsible for recognizing and responding to various pathogens, including bacteria, viruses, and fungi. The structure of TLRs is highly diverse, with different receptors recognizing different types of molecules. The function of TLRs is to initiate a signaling cascade that leads to the production of inflammatory mediators and the activation of immune cells.



Toll-like récepteurs et Lupus

- Selon les études génétiques chez l'homme, et les études en pathologie expérimentale (souris génétiquement modifiées), l'auto-immunité dirigée contre les acides nucléiques implique l'intervention des TLR 3, 7 et 9, localisés dans les endosomes
- Nouveaux concepts pathogéniques pour le Lupus



Hindawi Publishing Corporation
Mediators of Inflammation
Volume 2010, Article ID 498980, 9 pages
doi:10.1155/2010/498980

Review Article

Targeting Toll-Like Receptors for Treatment of SLE

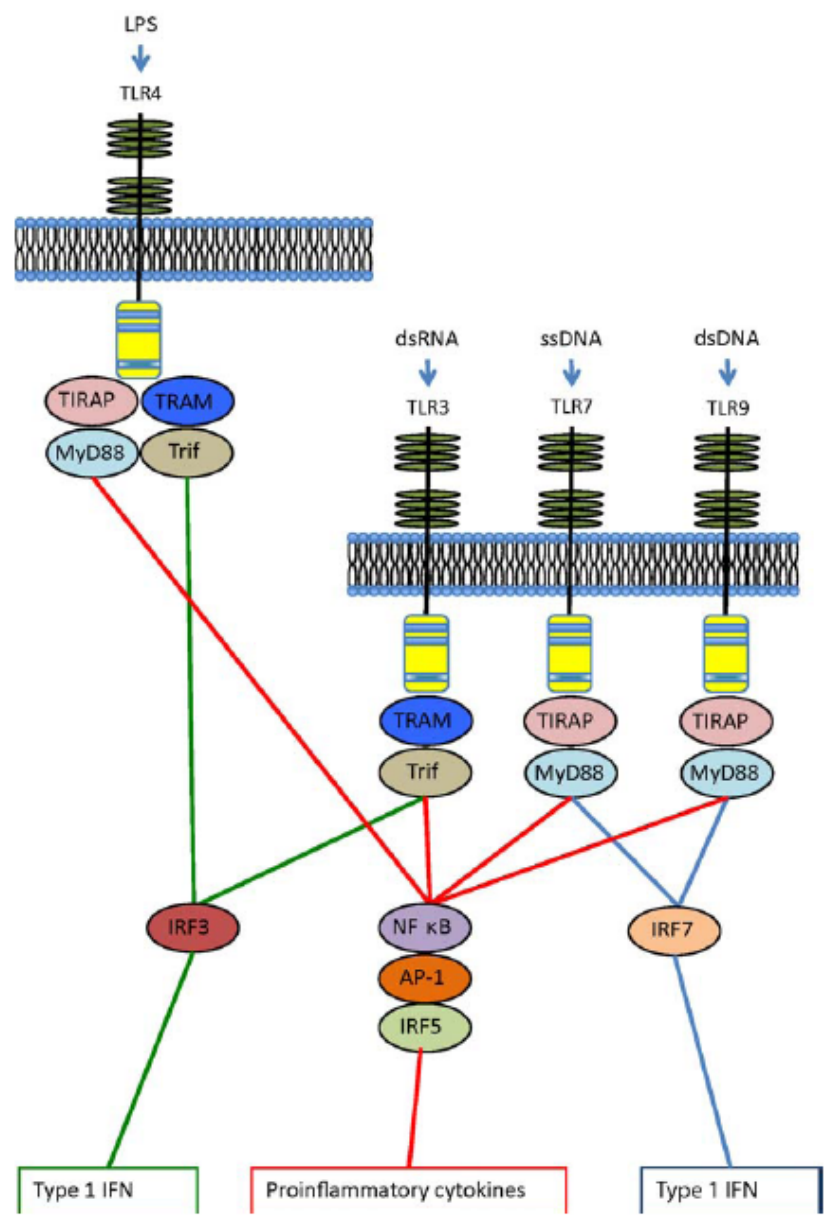
Christopher G. Horton,^{1,2} Zi-jian Pan,² and A. Darise Farris^{1,2}

¹*Department of Microbiology and Immunology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City,*

²*Arthritis and Immunology Program, Oklahoma Medical Research Foundation, 825 NE 13th Street, Oklahoma C*

Correspondence should be addressed to A. Darise Farris, farrisd@omrf.org

Received 10 December 2009; Accepted 24 August 2010

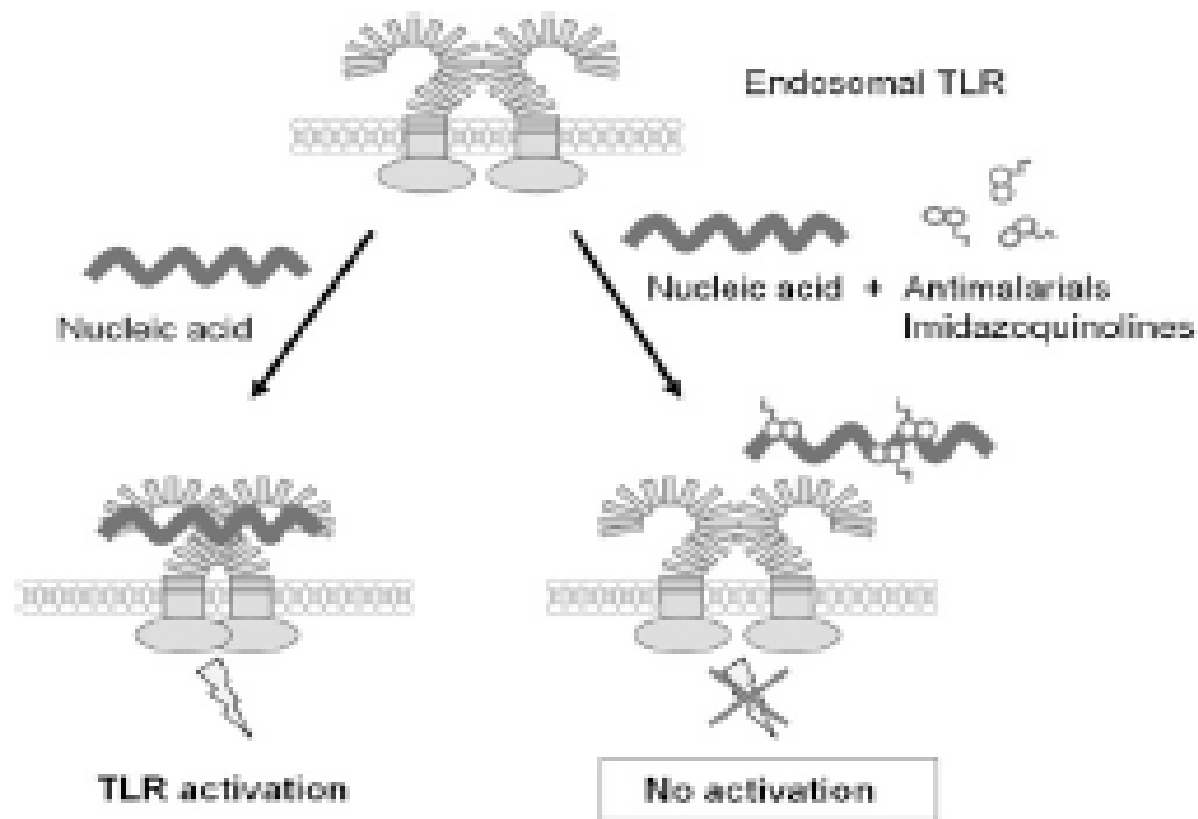


L'hydroxychloroquine
est un inhibiteur de TLR9

Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines

Alenka Kuznik, Mojca Bencina, Urban Svajger, Matjaz Jeras, Blaz Rozman and Roman Jerala

J Immunol 2011;186;4794-4804; Prepublished online 11 March 2011;



Conclusions

- Importance récemment découverte du Système de l'immunité innée dans les mécanismes du Lupus Erythémateux
- Confirmation de l'efficacité de l'Hydroxychloroquine sur les mécanismes initiaux de la maladie
- Nouvelles pistes de recherche pour des thérapeutiques plus efficaces et plus spécifiques