



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 56 (2016) 426–433

Revue générale

# Rôles des récepteurs de chimiokines dans les maladies allergiques

## *Role of chemokine receptors in allergic diseases*

L. Castan<sup>a,\*,b,c,e</sup>, A. Magnan<sup>a,b,d,f</sup>, G. Bouchaud<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), unité mixte de recherche (UMR) 1087, Team 6 Bronchial Diseases and Allergies, institut du Thorax, CNRS, UMR 6291 IRS UN, 8, quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes cedex 1, France

<sup>b</sup> UMR 6291, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), 44000 Nantes, France

<sup>c</sup> Université de Nantes, 44000 Nantes, France

<sup>d</sup> Médecine personnalisée des maladies chroniques, département hospitalo-universitaire (DHU) 2020, 44000 Nantes, France

<sup>e</sup> UMR 1268 BIA, Inra, 44300 Nantes, France

<sup>f</sup> Service de pneumologie, institut du thorax, centre hospitalo-universitaire (CHU), 44000 Nantes, France

Reçu le 15 mars 2016 ; accepté le 7 mai 2016

Disponible sur Internet le 11 juin 2016

### Résumé

Le trafic des cellules immunitaires au sein de l'organisme est assuré par de petites protéines appelées chimiokines. Les leucocytes expriment à leur surface leurs récepteurs correspondant, qui, une fois liés aux chimiokines permettent la migration des cellules à travers les cellules endothéliales. En conditions basales ainsi que dans de multiples pathologies, la migration des cellules est une étape clé du système immunitaire. L'expression exagérée ou anormale de ces récepteurs de chimiokine dans l'allergie est ainsi un des facteurs essentiels dans le déclenchement de la réponse allergique. Beaucoup d'études se sont penchées sur l'importance des chimiokines et de leurs récepteurs dans les maladies allergiques comme l'asthme, les allergies alimentaires ou encore la dermatite atopique. Par ailleurs, le blocage des récepteurs par le biais d'antagoniste a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, supprimant le recrutement des cellules lors de la réaction allergique. Dans cette revue, nous détaillerons donc les chimiokines et leurs récepteurs les plus importants dans les trois allergies citées et nous préciserons quels sont les antagonistes développés à ce jour contre les récepteurs de chimiokines.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Chimiokine ; Récepteur de chimiokine ; Allergie alimentaire ; Asthme ; Dermatite atopique

### Abstract

Immune cell trafficking is orchestrated by a family of small proteins named chemokines and leucocytes express chemokine receptors on their surface. Once chemokines are attached to these receptors, they trigger transendothelial migration. During basal conditions as well in various diseases, leukocyte migration is a crucial step for the immune system. Excessive or inappropriate expression of chemokine receptors in allergy is thus one of the key factors, which trigger the allergic response. Consequently, many studies have been made on the importance of chemokines and their receptors in allergic diseases such as asthma, food allergy and atopic dermatitis. Moreover, as these receptors can easily be blocked by an antagonist, this has led to the development of new therapeutic approaches aimed at suppressing the recruitment of immune cells during an allergic reaction. In this review, we will detail which chemokines and which chemokine receptors are important in the three main allergic diseases mentioned above and describe the chemokine receptor antagonists, which have been developed to date.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Chemokine; Chemokine receptor; Food allergy; Asthma; Atopic dermatitis

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [laure.castan@etu.univ-nantes.fr](mailto:laure.castan@etu.univ-nantes.fr) (L. Castan).

## 1. Introduction

Les maladies allergiques, comme l'asthme, les allergies alimentaires ou encore la dermatite atopique sont en constante augmentation dans les pays industrialisés [1]. Ces maladies, très variées dans leurs réactions et dans leurs symptômes, mettent en jeu les cellules du système immunitaire. L'allergie est ainsi une réponse anormale et exagérée du système immunitaire face à un composant normalement toléré chez les personnes saines. Ces composants diffèrent énormément d'une personne allergique à l'autre mais ont la même caractéristique de déclencher une réaction contre l'organisme lui-même. En effet, après une première mise en contact avec l'allergène, l'organisme synthétise des molécules appelées immunoglobulines de type E, qui sont capables de reconnaître l'antigène à tout moment. Ainsi lors d'un contact ultérieur, la formation du complexe antigène-IgE va entraîner la réponse du système immunitaire conduisant aux symptômes allergiques. Cette réponse implique l'arrivée de cellules immunitaires diverses telles que les lymphocytes, les basophiles ou encore les éosinophiles sur le site d'inflammation. Ces cellules vont sécréter de nombreux médiateurs chimiques, directement responsable de la réaction allergique. L'arrivée de ces cellules sur le site d'inflammation est donc une étape cruciale. Les cellules immunitaires, circulant généralement dans tout l'organisme, doivent migrer vers les organes périphériques afin d'assurer leur rôle inflammatoire. Cependant, la migration des cellules que l'on retrouve modifiée dans l'allergie est avant toute chose un mécanisme de base et essentiel dans le rôle du système immunitaire contre les infections. Cette migration représente une étape clé dans l'allergie. Si les principaux mécanismes de cette migration sont aujourd'hui partiellement connus, de nombreuses études sont nécessaires pour comprendre comment la contraindre afin de réduire ou de stopper les réactions allergiques.

Le trafic spécifique des cellules est régulé par des molécules appelées chimiokines. Ce sont de petites protéines d'environ 8 à 15 kiloDalton (kDa) qui, chez les humains sont classées en 4 groupes en fonction de leurs résidus cystéine terminaux. On dénombre 46 chimiokines classées dans les groupes CC, CXC, C et CX<sub>3</sub>C (Fig. 1). Les chimiokines sont exprimées par une large

variété de cellules mais on les retrouve pour la plupart exprimées par les cellules endothéliales et épithéliales. Les chimiokines exercent leur signalisation par l'intermédiaire de protéines G, appelés récepteurs de chimiokines, au nombre de 19. Chacun de ces récepteurs ne se lie qu'à un seul groupe de chimiokines mais ils peuvent se lier à plusieurs membres de la même classe [2]. En effet, lors du passage dans la circulation sanguine les cellules immunitaires exprimant les récepteurs de chimiokines, se retrouvent attirées par les chimiokines associées, exprimées par les cellules endothéliales. Ce phénomène est appelé chimiotactisme. La migration des cellules immunitaires implique 4 étapes bien distinctes : le roulement, l'activation, l'arrêt et la migration trans-endothéliale. Lorsque les chimiokines sont sécrétées dans le milieu extérieur, les cellules vont se polariser et s'orienter en fonction du gradient. Le roulement sur les cellules endothéliales dépend de l'interaction avec les intégrines et les sélectines telles que l'E-sélectine et les P-sélectines présentes sur les cellules endothéliales et les L-selectines (CD62L) présentes sur les cellules naïves. Lorsque le leucocyte est sur l'endothélium, ses récepteurs vont venir se fixer aux chimiokines pour immobiliser la cellule. L'interaction chimiokine/récepteur de chimiokine induit alors des changements de conformation qui vont permettre l'adhérence ferme à l'endothélium grâce à des molécules d'adhérence de type intégrine. Enfin, l'adhérence est suivie par la migration à travers le tissu endothélial, généralement au point d'ancrage de deux cellules par des jonctions membranaires [3].

Lorsqu'une chimiokine se lie à son récepteur, un signal est transmis à la cellule grâce à une cascade de signalisation aboutissant à l'élévation du calcium intracellulaire. Ainsi, l'activation de la protéine G induit l'activation de la phospholipase C (PLC) qui clive le phosphatidyl-inositol biphosphate en inositol triphosphate et diacylglycerol, qui vont respectivement activer la protéine kinase C (PKC) pour le premier et déclencher le relargage du calcium pour le deuxième. Ces réactions en chaîne conduisent à une activation des voies de signalisation MAP, ERK ou JAK, ce qui aboutit à la dégranulation et à la libération de différents médiateurs chimiques induisant le chimiotactisme ou permettant de modifier la conformation des molécules d'adhérence membranaires telles que les intégrines [4].

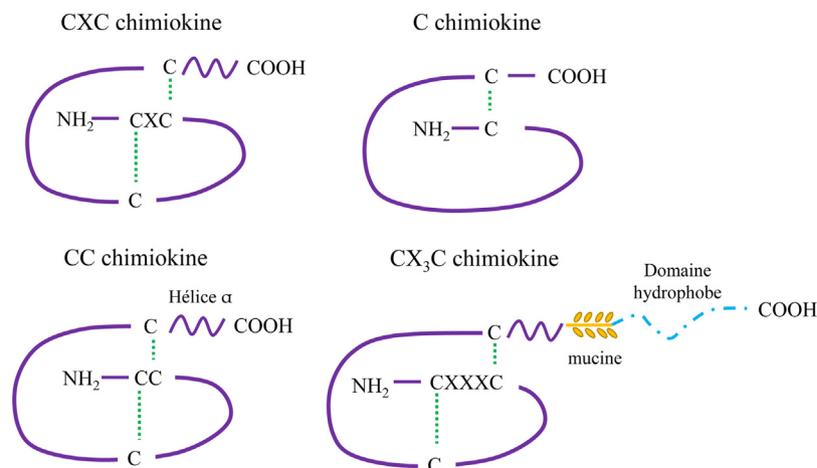


Fig. 1. Structure des différentes classes de chimiokines [66].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3385676>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3385676>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)