

Mise au point

Interférons et maladies auto-immunes[☆]

Interferons and autoimmune disorders

Olivier Meyer

Service de rhumatologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Accepté le 2 avril 2009

Résumé

Le(s) interféron(s) (IFN) sont des cytokines ubiquitaires produites par toute cellule mononucléée en réponse à une infection virale à ADN ou ARN. Les interférons sont classés en trois types : le type I non immun regroupant les interférons alpha leucocytaires, l'interféron bêta fibroblastique et d'autres variétés, plus accessoires ; le type II ou immun constitué de l'interféron gamma est produit par les cellules NK et T essentiellement ; le type III regroupant les interférons lambda. À chaque type correspond un récepteur particulier et une voie de transduction du signal. Virus et microorganismes sont reconnus par les récepteurs Toll (TLR) membranaires et endosomaux. La fixation d'ADN ou d'ARN aux TLR endosomaux déclenche un signal qui chemine, par des voies de transduction, jusqu'à des molécules qui vont se fixer sur les promoteurs des gènes codant pour les différents interférons ou ceux de l'IL1 et de TNF α . Les INF vont stimuler ou inhiber jusqu'à 300 gènes différents codant pour des protéines intervenant dans la défense antivirale, l'inflammation, l'immunité adaptative, l'angiogénèse, etc. Les propriétés des interférons sont utilisées en thérapeutique pour traiter certaines infections virales (HCV, HBV, etc.), certaines maladies inflammatoires (sclérose en plaques et IFN β , sclérodermies systémiques et IFN γ) et en oncologie. Un excès de stimulation des voies des interférons a été démontré au cours du lupus systémique avec la mise en évidence, par l'étude des ARNm produits, d'une « signature » interféron. L'excès des produits d'apoptose (ADN-CpG, ARN-U), par clairance insuffisante des particules apoptotiques, est à l'origine de cette stimulation des voies des interférons. De telles anomalies ont également été rencontrées au cours du syndrome de Sjögren primitif, des sclérodermies systémiques, des polymyosites et de certaines polyarthrites rhumatoïdes. Des tentatives d'immunomodulation visant à freiner l'activité excessive des interférons sont en cours de réalisation dans le lupus systémique.

© 2009 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Interféron alpha ; Interféron bêta ; Interféron gamma ; Immunité innée ; Maladie auto-immune ; Signature interféron

Keywords: Interferon alpha; Interferon beta; Interferon gamma; Innate immunity; Autoimmune disease; Interferon signature

1. Introduction

L'interféron (IFN) a été découvert en 1957 et le rôle inducteur des infections virales a orienté les recherches vers une fonction « protectrice » vis-à-vis des agents infectieux viraux à ARN [1]. D'autres fonctions ont ensuite été décrites telles que l'activité antitumorale, anti-inflammatoire, anti-angiogénique. Il est vite apparu qu'il existait, non pas un, mais plusieurs types d'interférons qui constituent une famille ou classe de

cytokines. Actuellement les IFN sont considérés comme des acteurs essentiels de l'immunité innée (IFN α et IFN β) et de l'immunité adaptative (IFN γ). Les voies des interférons sont de mieux en mieux appréhendées et s'avèrent activées dans de nombreuses affections telles que les processus de défense contre des infections virales ou bactériennes, certaines tumeurs solides et hémopathies malignes. Ces voies d'activation sont également sollicitées dans certaines maladies auto-immunes : lupus systémique, syndrome de Sjögren et plus récemment certaines polyarthrites rhumatoïdes de l'adulte, les polymyosites et les sclérodermies systémiques [2]. Les connaissances sur les fonctions des interférons et le clonage des principaux d'entre eux ont été mis à profit pour traiter des affections où il est nécessaire soit de renforcer les voies interférons (hépatite C et B, traitement adjuvant antitumoral, traitement de certaines formes cliniques

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi: 10.1016/j.rhum.2009.04.005).

Adresse e-mail : olivier.meyer@bch.aphp.fr.

Tableau 1
Principaux interférons.

Famille IFN	Classe	Gènes (fonctionnels)	Récepteur	Principales cellules productrices
I	α	17 (13)	{ IFNAR1 IFNAR2	pDC
	β ω, ε, κ ^a	1		Fibroblastes et pDC
II (immun)	γ	1	{ IFNGR1 IFNGR2	T actives NK NKT Macrophages mDC
III	λ	3	{ IFNLR1 IL10R2	pDC

^a INFδ seulement le porc ; INFτ seulement chez les ruminants.

de sclérose en plaques) soit, inversement, de bloquer l'action des interférons (maladie lupique).

2. Principaux interférons et origine cellulaire

Les IFN constituent une famille de protéines aux propriétés voisines, nombre d'entre elles partageant des parentées structurales assez proches en termes de composition en amino-acides. On classe les IFN en trois types (Tableau 1) :

- le type I comprend, chez l'homme, les interférons alpha (IFNα) « leucocytaires » au nombre de 13, l'interféron bêta (IFNβ) « fibroblastique » et accessoirement les IFN oméga (IFNω), epsilon (IFNε) et kappa (IFNκ). Ces IFN de type I sont codés par 17 gènes non alléliques dépourvus d'introns situés sur le chromosome 9 chez l'homme. Il s'agit de protéines non glycosylées de 160 à 200 acides aminés présentant 30 à 55 % d'homologies entre elles. Chez l'homme, seul l'IFNκ et l'IFNε semblent spécifiques d'un tissu donné, toutes les cellules (et pas uniquement les leucocytes et les fibroblastes) étant capables de produire les autres IFN de type I. Ainsi les cellules dendritiques, d'origine monocytaire, après stimulation appropriée via des récepteurs de type Toll, TLR3 ou TLR4, produisent surtout de l'IFNα1 et de l'IFNβ (Fig. 1). L'IFNα est essentiellement produit par les cellules dendritiques de type plasmacytoïde (pDC) immatures qui expriment sélectivement TLR7 et TLR9, récepteurs endosomaux pour l'ARN simple brin et l'ADN hypométhylé (CpG). Ce type de cellules se différencie des autres cellules présentatrices d'antigène, telles les cellules dendritiques macrophagiques mDC, qui expriment préférentiellement TLR1, TLR2, TLR3 et TLR8 et les monocytes qui expriment TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 et TLR8. La production d'IFNα, majoritairement par les pDC, induit, six heures après stimulation, 60 % des gènes

de transcriptome nouvellement induit. Cette production est estimée à 3 à 10 pg d'IFN par cellule en 24 heures, soit 200 à 1000 fois plus que ce que peut produire tout autre type de cellules circulante. Ces interférons de type I se fixent sur

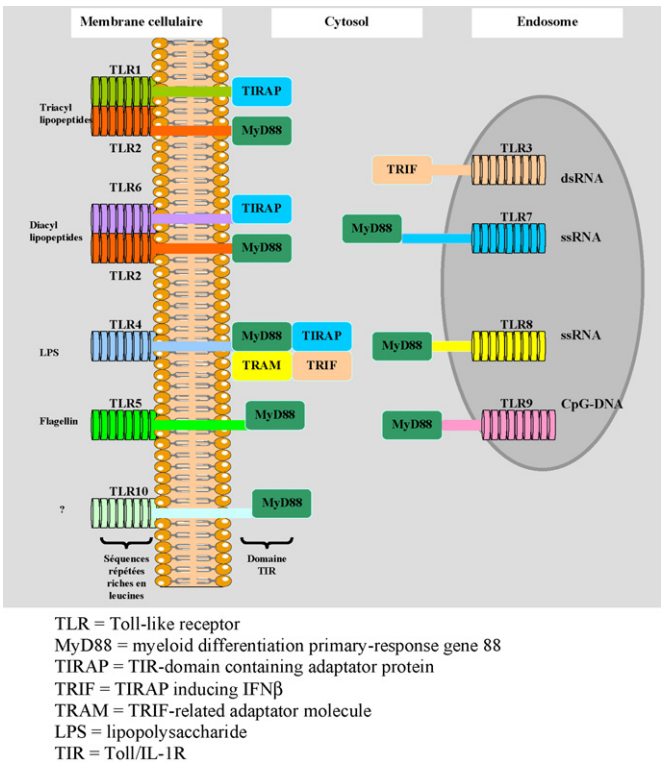


Fig. 1. Les récepteurs Toll. Il s'agit de protéines transmembranaires situées, soit à la membrane cytoplasmique (TLR1, 2, 4, 5, 6, 10), soit à la membrane des endosomes (TLR3, 7, 8 et 9). Les ligands naturels des TLR sont issus de microorganismes (bactéries, parasites, virus à ARN ou ADN). La stimulation des TLR 3, 4, 7 et 9 est à l'origine d'une production d'IFNα/β.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388240>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388240>

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