

La réponse immunitaire à l'agression : le B.A.-BA — Système immunitaire inné^a

The immune response to invasion: the ABCs — The innate immune system^a

J.-M. Cavaillon

© SRLF et Springer-Verlag France 2010

Introduction

En 1908, le prix Nobel de médecine était décerné à Élie Metchnikoff et à Paul Ehrlich [1], reconnaissant ainsi leurs découvertes majeures concernant le système immunitaire. L'ukrainien Élie Metchnikoff fut le premier à démontrer le rôle anti-infectieux des cellules phagocytaires de l'immunité innée lors d'un séjour à Messine. Sans doute, le Canadien William Osler avait observé avant lui, le phénomène de la phagocytose, mais sans en définir le rôle dans la lutte contre l'infection [2]. En Allemagne, Paul Ehrlich avait quant à lui établi les bases de l'immunité humorale en découvrant le principe des anticorps et créé le nom de « complément » pour les molécules présentes dans les humeurs qui participent à la destruction des microbes. C'est pour ses travaux sur le complément que le Belge Jules Bordet, élève de Metchnikoff, recevra également le prix Nobel de médecine en 1919. En Angleterre, Sir Almroth Edward Wright définira le phénomène de l'opsonisation dès 1903, liant ainsi les acteurs de l'immunité cellulaires et ceux de l'immunité humorale.

Un siècle s'est écoulé depuis ces découvertes fondamentales, mais la façon dont notre organisme combat les microbes demeure un actif domaine de recherche. Notre organisme est constamment exposé à des micro-organismes, mais en général les premières barrières physiques sont suffisantes pour bloquer l'invasion par des agents pathogènes. La peau et les muqueuses sont nos premières lignes de défense, tout comme les couches épithéliales des voies respiratoires et

digestives, elles-mêmes protégées par le surfactant ou le mucus. Si des agents pathogènes réussissent à franchir ces barrières physiques, alors le système immunitaire va se mettre en action.

L'immunité est classée en deux grands domaines : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité adaptative, antérieurement qualifiée d'immunité spécifique, est nécessaire pour le contrôle des infections de longue durée et pour la mise en place d'une mémoire immunologique sur laquelle s'appuie la vaccination. Pendant longtemps, l'immunité innée a été qualifiée d'« immunité non spécifique », une formulation négative qui reflétait alors le faible intérêt pour ce volet de l'immunologie. Mais ces dernières années, ce domaine a fait l'objet d'un renouveau, en particulier, suite à la découverte des *toll-like receptors* (TLRs) [3]. Les TLRs reconnaissent spécifiquement des déterminants microbiens nommés *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Par conséquent, le concept d'immunité non spécifique n'est plus approprié pour définir l'immunité innée. Charles Janeway, en cherchant à redéfinir le système immunitaire, s'interrogea sur le bien-fondé du concept de discrimination que ferait le système immunitaire entre soi et non-soi. Il mit en exergue que s'il en était ainsi, on devait alors s'interroger sur la nécessité d'utiliser des adjuvants pour initier une réponse immunitaire décente. Il qualifia alors les adjuvants de « sales petits secrets des immunologistes ». Par ailleurs, Polly Matzinger offrit quelques réflexions supplémentaires après avoir révisé la définition de l'immunologie. Elle suggéra que l'objectif du système est de reconnaître et de réagir à des signaux de danger délivrés par l'organisme. Ces signaux de danger découleraient de l'action des agents pathogènes sur l'organisme. Elle proposa son modèle des quatre D du danger : *distress, damage, destruction and death* [4]. Néanmoins, sa perception des signaux de danger interne (aujourd'hui connu sous l'acronyme de DAMPs, pour *damage associated molecular patterns*, rebaptisé « alarmines » par Oppenheim et Yang [5]), et la reconnaissance des PAMPs ne sont pas forcément contradictoires. En effet, il semble que DAMPs et PAMPs partagent souvent les mêmes récepteurs.

J.-M. Cavaillon (✉)
Unité cytokines & inflammation,
Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux,
F-75015 Paris, France
e-mail : jean-marc.cavaillon@pasteur.fr

^a Ce texte est une adaptation en langue française de l'article de : Kapetanovic R, Cavaillon JM (2007) Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther* 7:907–18

Lorsqu'un microbe pénètre pour la première fois dans un organisme, il est confronté à la réponse humorale dont les anticorps naturels et le système du complément sont les principaux éléments. L'interaction des bactéries avec le C3, le C1q, ou la lectine liant le mannose (MBL) active les voies alternatives, classiques ou des lectines du complément, respectivement. Ces trois façons d'initier la cascade du complément conduisent à la lyse de l'agent pathogène. En outre, les microbes sont aussi confrontés aux réponses d'une grande variété de cellules. Les cellules *natural killer* (NK) sont spécialisées dans la lutte contre les virus pathogènes et peuvent lyser les cellules infectées grâce à leur sécrétion de perforine et de granzyme. Les macrophages, les neutrophiles et les monocytes identifient les agents pathogènes grâce à leurs *pattern recognition receptors* (PRRs), les phagocytent

et initient la cascade inflammatoire. La réponse inflammatoire conduit à la production et à la libération de composés antimicrobiens comme les défensines et le surfactant pulmonaire, et à la production de cytokines et de chémokines. Les cytokines jouent un rôle non seulement au sein du foyer infectieux, mais aussi de façon endocrine. Par exemple, les cytokines stimulent l'hématopoïèse dans la moelle osseuse, provoquent la fièvre via leur action sur le système nerveux central et induisent la production des protéines de phase aiguë de l'inflammation au niveau du foie.

L'immunité innée peut être décrite comme un processus de synergie entre la réponse humorale et cellulaire, aidée et contrôlée par les cytokines (Fig. 1). Ces événements, ainsi que la réponse inflammatoire, visent à éliminer l'agent pathogène de la manière la plus efficace possible.

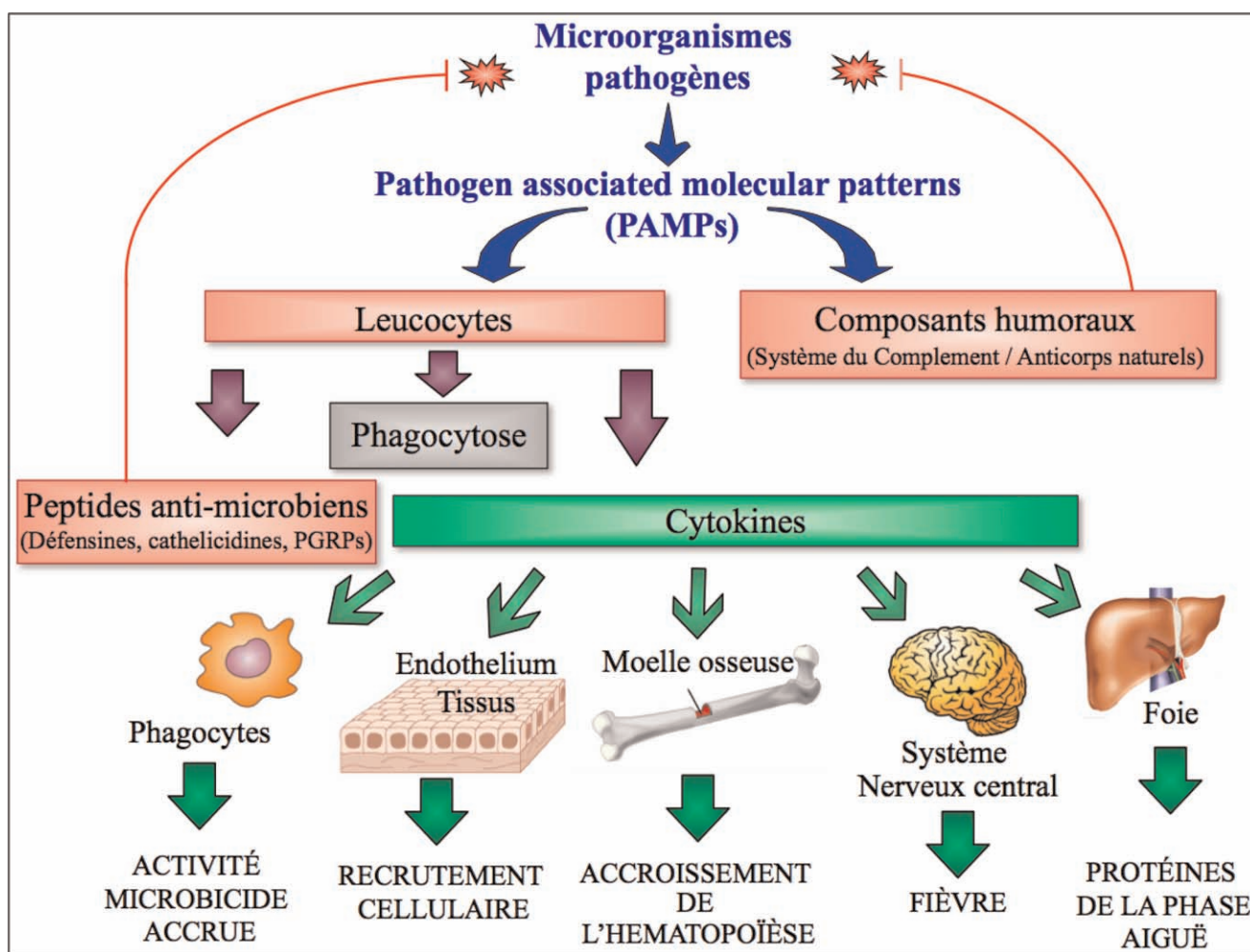


Fig. 1 Les différentes étapes de la réponse contre les pathogènes microbiens. Au cours du processus infectieux, les agents pathogènes sont détectés par les composants humoraux (système du complément, anticorps naturels). En outre, les leucocytes reconnaissent les motifs moléculaires spécifiques des micro-organismes (PAMPs), initiant ainsi la réponse immunitaire innée. La phagocytose est impliquée, les peptides antimicrobiens sont produits et les cytokines sont sécrétées. Ces dernières contribuent à une réponse locale et systémique, agissant sur les phagocytes, les endothéliums, la moelle osseuse, le système nerveux central et le foie. Adapté de : Kapetanovic R, Cavaillon JM (2007) Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther* 7(6):907–18

Composantes de la réponse humorale

Dès 1890, von Bhering et Kitasato concluent que le sérum d'animaux immunisés avec la toxine diphtérique contient une antitoxine qui peut en neutraliser l'action [6]. Cette protection peut être transmise passivement à des animaux non immunisés. Ehrlich a ensuite compris l'intérêt de ces molécules pour détruire les microbes, molécules qu'il décrit comme la « solution miracle » [7]. C'est encore Ehrlich qui postule l'existence d'un troisième acteur, en plus des anticorps et des antigènes, en l'occurrence le système du complément pour agir en association avec les anticorps et aboutir à la destruction de l'agent pathogène.

Anticorps naturels

Contrairement à d'autres anticorps, les anticorps naturels peuvent être considérés comme faisant partie de l'immunité innée, car ils peuvent détecter des antigènes que l'organisme n'a jamais rencontrés auparavant [8]. Sécrétés par une sous-population de lymphocytes B, les anticorps naturels sont pour la plupart des immunoglobulines (Ig) d'isotype M, bien que certaines IgA et IgG aient été trouvées. Chez l'homme, 80 % de ces anticorps dérivent d'un gène *VH3* et plus de 90 % ont une chaîne légère lambda. Par conséquent, leur répertoire est relativement restreint [9]. Compte tenu de cette faible diversité et de leur relativement faible affinité de liaison aux antigènes, les anticorps naturels pourraient paraître de pauvres effecteurs du système immunitaire, mais ces aspects sont compensés par leur polyréactivité à une variété d'antigènes comme les protéines, les hydrates de carbone, ou les acides nucléiques, et par la nature pentamérique des IgM [10]. Ils ont été montrés jouer un rôle protecteur contre de nombreux pathogènes. Par exemple, un rôle important de protection des antiphosphocholine naturels contre *Streptococcus pneumoniae* de type 3 a été décrit chez la souris [11–13] ou contre les virus de la stomatite vésiculeuse (VSV), de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) ou de la grippe [14,15]. Boes et al. [16] ont examiné la survie de souris déficientes en IgM dans un modèle de péritonite (ligature du cecum et ponction [CLP]). Dans ce modèle, 70 % des souris déficientes en IgM sont mortes 32 heures après la CLP, alors que seulement 20 % des souris normales étaient mortes. En outre, l'injection d'IgM polyclonales de souris normales dans des souris déficientes en IgM, quatre heures avant la CLP, induit une résistance à la péritonite. Des résultats similaires ont été obtenus dans le modèle CPL avec des souris déficientes en C3, soulignant également l'importance des composants du complément [17].

Rôle du complément

Le système du complément est un élément primordial de l'immunité innée apparu tôt au cours de l'évolution des

espèces et qui remonte à plus de 500 millions d'années [18]. Il est composé de plus de 30 composants solubles ou présents à la surface des cellules. La molécule C3 est le composant central de la cascade du complément et peut être activée de trois façons différentes. Dans la « voie classique », les antigènes microbiens sont reconnus par les IgM qui se lient à la molécule C1q, conduisant à l'activation d'une C3 *convertase* : C4bC2a. La « voie des lectines » conduit aussi à la formation de la C3 *convertase*. La différence réside dans la nature de la molécule qui initie la cascade d'activation, la *mannose binding lectin* (MBL) qui interagit avec des oligosaccharides à la surface microbienne. Quant à la « voie alterne », celle-ci conduit à la formation d'une autre C3 *convertase* (C3bBb), suite à l'activation des facteurs B et D du complément. Ensuite, l'activation du C3 conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b6789n qui aboutit à la lyse des agents pathogènes. Toutefois, l'activité du système du complément ne repose pas seulement sur l'activation du C3. Les anaphylatoxines, de petits fragments libérés lors de l'activation du complément, à savoir les molécules C3a, C4a et C5a, contribuent à la réponse inflammatoire locale. Le C5a induit une vasodilatation, et est chimiotactique vis-à-vis des neutrophiles et des monocytes. En outre, le C5a augmente la stimulation du métabolisme oxydatif et la phagocytose, et agit en synergie avec l'endotoxine pour induire des cytokines [19].

Le système du complément joue un rôle important dans l'immunité innée contre une grande variété de microbes, les bactéries bien sûr, mais aussi les virus et les champignons. Ainsi, les souris déficientes en C1q sont plus sensibles à l'infection bactérienne par *Streptococcus pyogenes* et de *Salmonella typhimurium* [20,21]. En outre, les molécules de C3 et de C4 du complément sont également importantes pour la réponse immunitaire contre le streptocoque du groupe B [22]. La MBL est un constituant majeur de l'immunité innée, comme cela a été démontré par exemple lors des réponses contre *Candida albicans* [23]. Par ailleurs, les souris déficientes en MBL sont particulièrement sensibles à l'injection par voie intraveineuse de *Staphylococcus aureus* [24]. Il y a quelques exemples qui illustrent également l'implication du complément lors des infections virales. Les déficiences génétiques, soit pour le C1q, le C4, le facteur B ou le facteur D, entraînent une augmentation de la mortalité chez les souris lors d'une infection par le virus du Nil occidental [25]. Chez l'homme comme chez la souris, de faibles niveaux de MBL sont associées à une susceptibilité accrue à l'herpès simplex virus type 2 (HSV2) [26]. Pour résumer, le système du complément assure une grande partie de la réponse immunitaire innée contre un large spectre d'agents pathogènes. Il est l'une des premières lignes de défense pour retarder l'invasion, favoriser la lyse des pathogènes et alerter le système immunitaire de l'infection grâce à l'action des anaphylatoxines.

Détection des agents pathogènes par des récepteurs cellulaires

De nombreux leucocytes contribuent à l'immunité innée. Les cellules phagocytaires sont recrutées sur le site d'infection sous l'action de signaux chimiotactiques comme ceux de l'anaphylatoxine C5a ou des chémokines. Leur objectif est de libérer le site de toute infection ou tout au moins de contenir la progression de l'agent pathogène. Les mastocytes jouent un rôle important dans la défense contre les infections parasitaires et bactériennes, en particulier grâce à la libération rapide d'une cytokine préformée, le facteur de nécrose tumorale (TNF) [27]. Les monocytes, présents dans le sang, sont recrutés au sein des tissus enflammés où ils acquièrent un phénotype de macrophages, et agissent de concert avec les macrophages résidents, déjà présents dans tous les tissus et les cavités. Parmi les cellules phagocytaires, les neutrophiles jouent un rôle important et rapide en libérant leurs α -défensines stockées dans leurs granules. Les cellules NK lysent les cellules infectées par le virus en libérant de la perforine et du granzyme.

Toutes ces cellules de l'immunité innée possèdent des récepteurs communs pour les PAMPs. Comme une grande partie d'entre eux se trouve également associée aux bactéries non pathogènes et commensales, il serait en fait plus approprié de parler de *microorganism associated molecular patterns* (MAMPs). Ces PAMPs peuvent être des constituants de surface comme les endotoxines (lipopolysaccharide [LPS]), les lipoprotéines, le peptidoglycane (PGN) ou l'acide lipotéichoïque (LTA). En outre, la lyse des bactéries induit la libération de PAMPs intracellulaires tels que les protéines de choc thermique (HSP) ou des fragments d'ADN contenant des séquences CpG non méthylées. Les PAMPs virales comprennent les éléments protéiniques des enveloppes et l'ARN viral.

Détection des agents pathogènes par les TLRs

Les récepteurs des PAMPs (PRRs) sont codés par la lignée germinale et ont été conservés au cours de l'évolution. En effet, les homologues des PRRs se trouvent dans les plantes et les insectes. Mais les PRRs ne sont pas le seul type de récepteurs ; les PAMPs peuvent également être reconnus par des récepteurs de type *scavenger receptor* ou de type lectine. Une famille de PRRs a été découverte en 1996 à partir de travaux menés chez la drosophile. Lemaitre et al. [3] ont observé que les mouches mutées dans un gène du développement de l'embryon, le gène *toll*, étaient très sensibles aux infections fongiques. Par la suite, des homologues ont été trouvés chez l'homme [28], et le nom de TLRs a été donné. À l'heure actuelle, une dizaine de TLRs a été identifiée chez l'homme, et 11 chez les souris, mais il en existe

222 chez l'oursin ! Les TLRs possèdent un domaine extracellulaire riche en unités répétitives de leucine (LRR), et un domaine intracellulaire très semblable au domaine intracellulaire des récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1) et de l'IL-18, appelé domaine *toll-IL-1 receptor* (TIR) (Fig. 2). Les TLRs permettent la détection d'une grande variété de molécules microbiennes tant bactériennes que virales, parasitaires et fongiques, mais aussi des molécules de danger (DAMPs) générées par les cellules ou les tissus lésés ou agressés.

Le TLR4 a d'abord été identifié comme faisant partie du récepteur de l'endotoxine des bactéries à Gram-négatif (LPS). Toutefois, l'activation de TLR4 requiert des corécepteurs, le CD14, qui lie le LPS et le transmet à MD-2, une protéine clé nécessaire pour la signalisation intracellulaire dépendante de TLR4 (Fig. 3). Poltorak et al. [29] ont démontré que la résistance des souris C3H/HeJ aux endotoxines était consécutive à une mutation naturelle de TLR4. Ces résultats ont été confirmés par Hoshino et al. [30] qui ont montré que les souris déficientes en TLR4 étaient hyporéactives au LPS. Le TLR4 joue également un rôle dans la réponse antivirale. Kurt-Jones et al. [31] ont montré que TLR4, en association avec CD14, reconnaît la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (VRS), et que les souris déficientes en TLR4 contrôlent moins bien l'infection par le VRS. Par ailleurs, TLR4 peut également détecter une protéine d'enveloppe du virus de la tumeur mammaire de souris (MMTV) et du virus de la leucémie murine de Moloney (MMLV) [32]. Shoham et al. [33] ont montré que le polysaccharide capsulaire de *Cryptococcus neoformans* est aussi reconnu par TLR4. Tada et al. [34] ont montré que d'autres champignons, tels que *Saccharomyces cerevisiae* et *C. albicans*, pouvaient également être détectés par TLR4. TLR4 peut aussi détecter les produits dérivés de parasites. Oliveira et al. [35] ont montré que les souris déficientes pour TLR4 sont hypersusceptibles à l'infection par *Trypanosoma cruzi*, suite à leur incapacité à reconnaître les glyco-inositolphospholipides parasitaires.

En ce qui concerne le récepteur TLR2, il reconnaît les lipoprotéines bactériennes et le LTA des bactéries à Gram-positif. La capacité de TLR2 pour détecter le PGN, un des principaux constituants de la paroi cellulaire des bactéries, reste controversée en raison de la possible contamination des préparations de PGN par le LTA ou les lipoprotéines [36]. TLR2 s'hétérodimérise soit avec TLR1, soit avec TLR6. TLR1/TLR2 détecte des lipopeptides tricyclés, et TLR2/TLR6 a une plus grande affinité pour les lipopeptides diacyclés [37]. TLR2 peut détecter de nombreux types de bactéries. Par exemple, l'induction par *Mycobacterium tuberculosis* des productions d'IL-6 et d'IL-10 par les cellules dendritiques (DC) requiert l'implication de TLR2 [38], et l'activation des monocytes humains par les lipoprotéines de *Borrelia burgdorferi*, l'agent de la maladie de Lyme, est dépendant de TLR2 et de TLR1 [39]. D'autres pathogènes

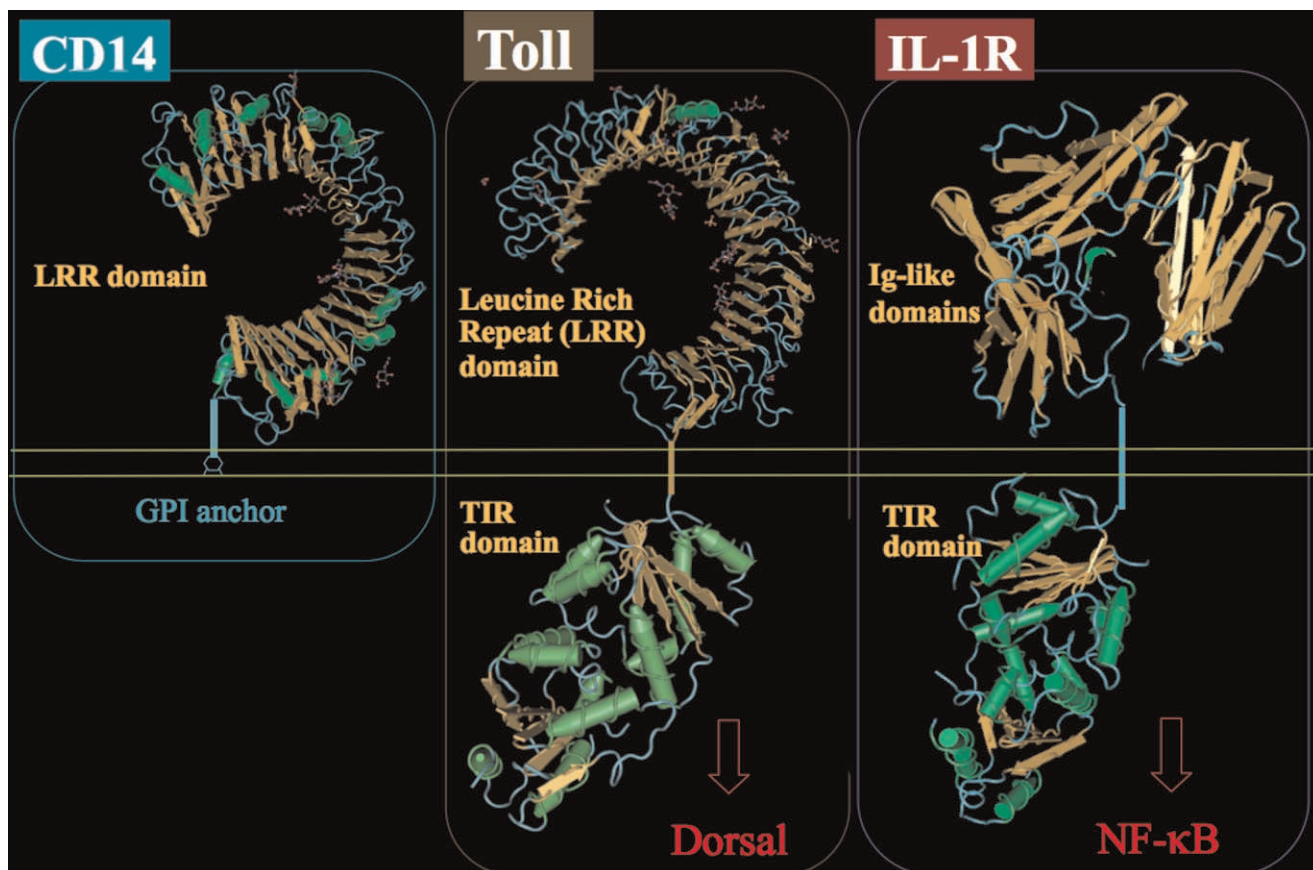


Fig. 2 Homologie de la molécule toll de drosophile avec le domaine extracellulaire riche en unités répétitives de leucine (LRR) de la molécule CD14 humaine (connue pour fixer l'endotoxine des bactéries à Gran négatif), et le domaine intracellulaire du récepteur humain de l'interleukine-1 (IL-1R) (domaine *toll*/IL-1R, TIR)

tels que *Neisseria meningitidis* et *Shigella flexneri* activent les cellules par leurs lipoprotéines via TLR2 [40,41]. Fait intéressant, le TLR2 peut détecter certains LPS tels que ceux dérivés de *Legionella pneumophila* [42], de *Leptospira interrogans* [43], et de *Porphyromonas gingivalis* [44]. Dans ce dernier cas, Asai et al. [45] ont néanmoins montré une contamination possible de cette préparation de LPS par des lipoprotéines. En outre, TLR2 peut aussi reconnaître des PAMPs dérivés de virus, de champignons et de parasites. Par exemple, Bieback et al. [46] ont montré que les monocytes détectaient l'hémagglutinine du virus de la rougeole par le biais de TLR2, et Kurt-Jones et al. [47] ont démontré que la réponse en cytokines au virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV1) était médiée par TLR2, tout comme celle à des produits fongiques tels que, le phospholipomannane de *C. albicans* [48]. De même, des produits dérivés de *T. cruzi*, et la lysophosphatidylsérine de schistosomes [49,50] sont aussi détectés par TLR2. Un travail de Coban et al. [51] a établi un rôle de TLR2 et de TLR9 dans la réponse à *Plasmodium falciparum*. Le TLR5 est spécifique d'un produit bactérien, la flagelline [52]. Le TLR7 murin et le TLR8 humain peuvent détecter l'ARN simple brin

d'origine viral [53]. Le TLR9 détecte des séquences CpG non méthylées dérivées de l'ADN bactérien, mais aussi de *Plasmodium* et de *Leishmania* [54]. Le TLR9 a également été impliqué dans la détection d'HSV2 par des DC [55,56]. Enfin, le TLR10 est fonctionnel uniquement chez l'homme, mais son ligand n'est pas encore connu. Le TLR11 murin est important lors de la réponse immunitaire contre les *Escherichia coli* uropathogènes et les protéines *profilin-like* de *Toxoplasma gondii* [57,58]. Généralement, les TLRs1, 2, 4, 5 et 6 sont définis comme des récepteurs membranaires, contrairement à la localisation endosomale des récepteurs TLRs3, 7, 8 et 9 (Fig. 3). Mais un certain nombre de cellules comme les cellules épithéliales peuvent également exprimer le TLR4 de façon intracellulaire [59,60].

Détection des agents pathogènes par des récepteurs intracellulaires *Nod-like*

Les TLRs sont des molécules transmembranaires capables de détecter les pathogènes à l'extérieur de la cellule ou dans les endosomes. Pour détecter les pathogènes intracellulaires, les cellules possèdent des récepteurs localisés dans le

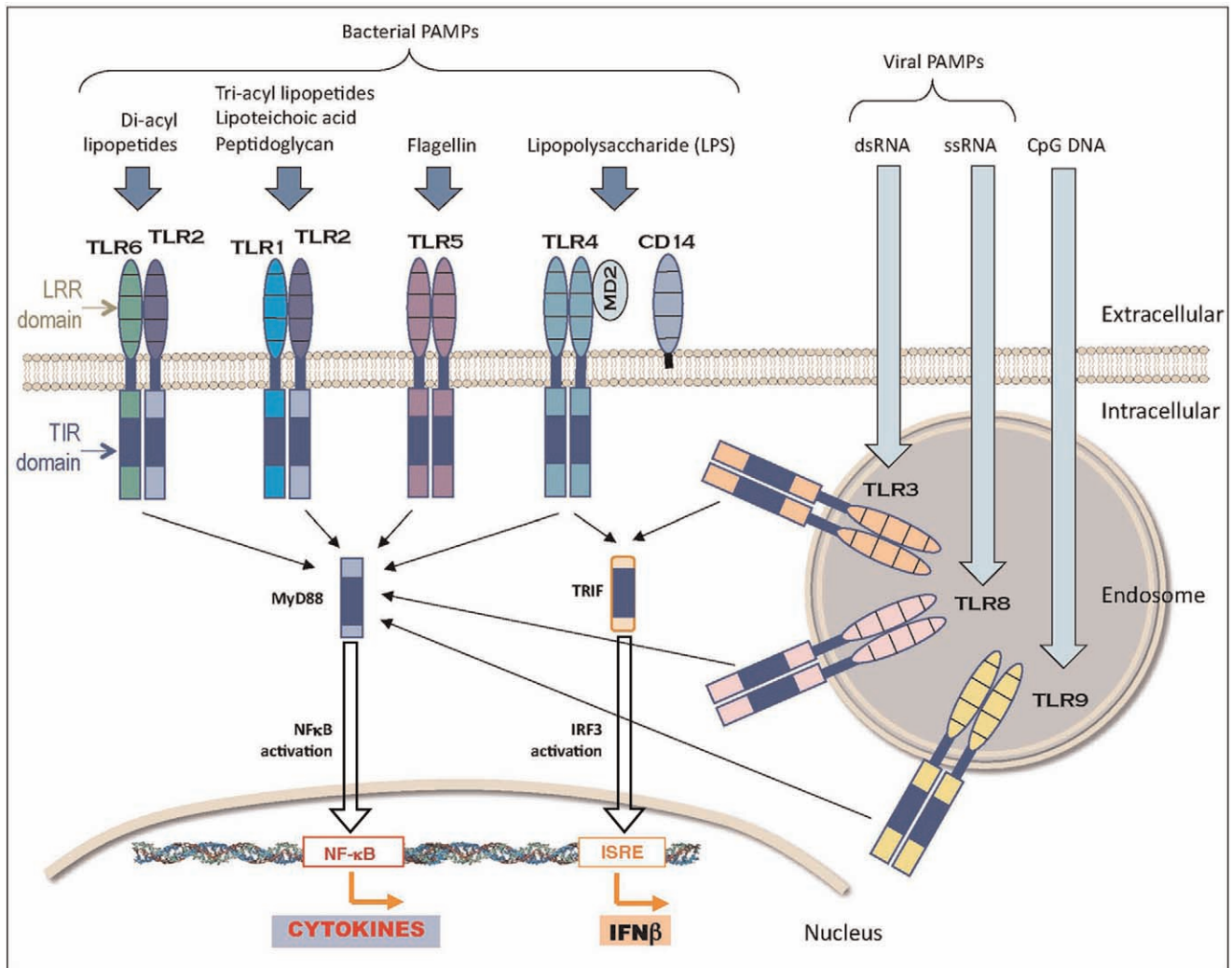


Fig. 3 Les toll-like receptors (TLR) et leurs ligands bactériens ou viraux, ils agissent sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères. Ils sont présents soit en surface, soit au sein de vacuoles d'endosome, et activent des voies intracellulaires de signalisation dépendantes des molécules adaptatrices MyD88 ou TRIF (pour uniquement deux d'entre eux), aboutissant in fine à la production de médiateurs de l'inflammation (tout particulièrement les cytokines pro-inflammatoires) ou d'interféron de type 1.

cytosol (Fig. 4). De nombreuses molécules homologues ont été décrites chez les mammifères et peuvent être classées en deux groupes, les molécules contenant un domaine LRR et les protéines contenant un domaine hélicase. Les premières possèdent un domaine de liaison aux nucléotides et d'oligomérisation (Nod) et un domaine de signalisation comme le domaine d'activation et de recrutement des caspases (CARD) ou un domaine pyrine. Les protéines les plus connues de cette famille dite *Nod-like receptors* sont Nod1 et Nod2, dont la signalisation s'effectue via un ou deux domaines CARD, respectivement. Nod1 détecte l'acide N-acétylglucosamine-N-acétylmuramique (GlcNAc-MurNAc) lié à trois peptides [61], présent dans le PGN des bactéries à Gram-négatif et qui contient un acide aminé spécifique, le mésodiaminopimélate. Nod2 détecte le muramyl dipeptide

(MDP) [62], un motif trouvé dans le PGN des bactéries à Gram-négatif et à Gram-positif. Ces deux récepteurs jouent un rôle majeur dans la détection de nombreux agents pathogènes bactériens en particulier au niveau des cellules épithéliales et des cellules endothéliales [63]. Travassos et al. [64] ont montré que la cinétique de la sécrétion de cytokines et la capacité de tuer *Pseudomonas aeruginosa* sont modifiées dans les cellules déficientes en Nod1 lors des premiers stades de l'infection. L'activation de NF-κB dépendante de Nod1 a été démontrée dans des modèles d'infection par *S. flexneri*, *Chlamydomphila pneumoniae* et *Helicobacter pylori* [65–67]. Nod2 peut reconnaître *M. tuberculosis* dans les cellules épithéliales transfectées. En outre, un défaut de réponse en cytokine a été montré après stimulation par *M. tuberculosis* de cellules mononucléées homozygotes pour une mutation

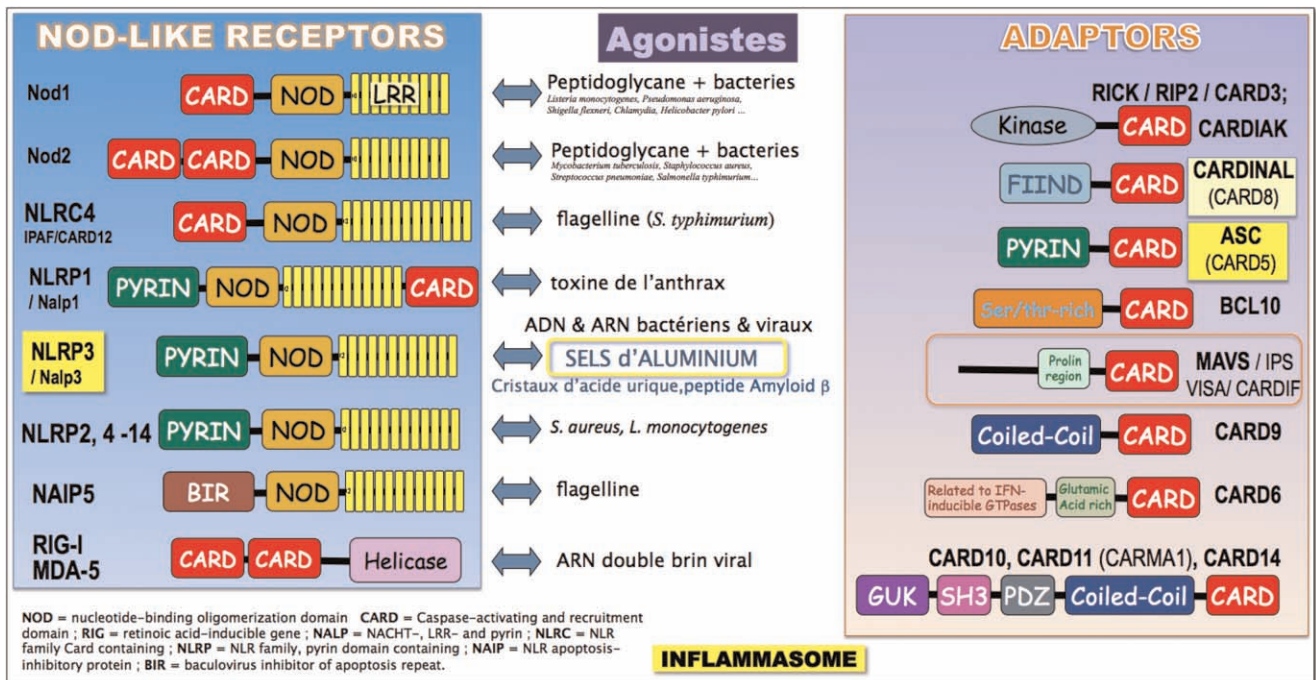


Fig. 4 Membres de la famille des *nod-like receptors*, leurs ligands et quelques-uns des molécules adaptatrices impliquées dans la signalisation de ces *sensors*. Outre le précurseur de la caspase-1, deux molécules NLRP3 et ASC constituent l'inflammasome. Adapté de : Kapetanovic R, Cavaillon JM (2007) Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther* 7(6):907-18

dans Nod2 [68]. Nous avons montré que la reconnaissance de germes tués de *S. aureus* se faisait par l'intermédiaire du récepteur Nod2 dans la lignée cellulaire de macrophages murins RAW264.7 [69]. L'implication de Nod2 a également été démontrée lors d'infection par *S. pneumoniae* [70] ou *S. typhimurium* [71]. Deux études récentes ont montré qu'une autre molécule de la famille des *Nod-like receptor*, la molécule NLRC4 est le récepteur de la flagelline de *S. typhimurium*, permettant l'activation de la caspase-1, le clivage et la sécrétion d'IL-1 β [72,73]. Certains de ces récepteurs intracellulaires sont principalement impliqués dans l'immunité antibactérienne, mais une partie de cette famille joue aussi un rôle contre l'infection virale. RIG-I et MDA-5 reconnaissent des composés viraux. Plus précisément, RIG-I détecte l'extrémité 5'-triphosphate de l'ARN généré par les polymérase viraux [74]. Opitz et al. [75] ont montré que RIG-I est impliqué dans la production d'IFN β en réponse au virus de la grippe A, et Liu et al. [76] ont trouvé que RIG-I lie les ARN double brin virus en jouant un rôle distinct de celui de TLR3. Un autre hélicase, MDA-5, est aussi impliqué dans la production d'IFN de type I en réponse à l'ARN double-brin [77]. Ainsi, les souris déficientes en MDA-5 présentent une réponse altérée aux picornavirus. En outre, les résultats de Berghall et al. [78] et de Siren et al. [79] suggèrent que MDA-5 est impliqué dans la reconnaissance du virus de la

rougeole tant au niveau des cellules épithéliales que des cellules endothéliales.

Détection des agents pathogènes par le biais d'autres PRR

D'autres récepteurs, mais dépourvus de séquences riches en unités répétitives de leucine (LRR), sont également impliqués dans la reconnaissance des pathogènes. C'est le cas des *scavenger receptors*, des glycoprotéines de surface cellulaire telles que le *scavenger receptor A* (SR-A) et MARCO. Ishiguro et al. [80] ont montré que des souris SR-A^{-/-} sont plus sensibles à l'infection par *Listeria monocytogenes* et le virus de l'herpès simplex que des souris normales. MARCO, joue un rôle important dans la fixation de *N. meningitidis* aux cellules [81]. L'autre famille de récepteurs est dite de lectine de type C, tels que le *mannose receptor* (CD206), DC-Sign (CD209) ou la Langerin (CD207). Dectin-1, en est également impliqué dans la détection des β -glucanes fongiques, comme ceux de *C. albicans* [82]. De même, Dectin-2 reconnaît les champignons et induit des réponses immunitaires via l'activation de la chaîne γ du récepteur Fc. La fixation sur ce récepteur entraîne l'internalisation des champignons et induit la sécrétion de TNF [83]. Deux autres récepteurs, CD36 et CD1d, jouent

également un rôle important contre les agents pathogènes. CD36, se trouve principalement sur les monocytes et les macrophages, et est un capteur pour les diacylglycérides. Ainsi, les souris déficientes en CD36 sont plus sensibles aux infections par *S. aureus* [84]. En outre, Stuart et al. [85] ont montré que CD36 était nécessaire pour la phagocytose de *S. aureus* et la production de TNF et d'IL-12. CD1d, qu'on retrouve principalement sur les DC, se lie aux glycosphingolipides [86] et aux diacylglycérols de *B. burgdorferi* [87]. Mattner et al. [88] ont confirmé la reconnaissance par les cellules NKT des glycosphingolipides d'*Ehrlichia muris* et de *Sphingomonas capsulata*, de façon CD1d-dépendante.

Ainsi, les cellules du système immunitaire disposent d'un arsenal de plusieurs récepteurs pour reconnaître un même pathogène. De cette façon, la cellule recevra plusieurs signaux en même temps, provenant de plusieurs récepteurs, pouvant agir de façon synergique. Par exemple, les particules fongiques de zymosan stimulent les macrophages grâce à la collaboration du récepteur Dectin-1 et de TLR2 [89]. Fritz et al. [90] ont montré que la sécrétion de cytokines par les monocytes et la différenciation des DC par les endotoxines étaient beaucoup plus importantes lorsque ces cellules étaient costumulées par les muramylpeptides dérivés des PGN.

De la détection à la réponse cellulaire

Lorsque les pathogènes sont détectés, leur phagocytose par les monocytes/macrophages et les neutrophiles est l'une des premières réponses de l'hôte pour faire face à l'infection. La phagocytose est fortement influencée par des événements concomitants. Par exemple, un effet synergique entre le TNF et le GM-CSF se traduit par une spectaculaire augmentation de la phagocytose de *C. neoformans* par les macrophages péritonéaux [91]. L'opsonisation des bactéries par des anticorps ou des éléments du complément se traduit par une phagocytose plus rapide et plus ample. Qu'en est-il de l'implication des TLRs ? Blander et Medzhitov [92] ont montré que la phagocytose des bactéries (*S. typhimurium*, *E. coli* et *S. aureus*) était réduite en l'absence de signalisation TLR. En revanche, Yates et al. [93] n'ont pas observé de différence dans la maturation des phagosomes lors de l'activation de la voie de signalisation TLR.

Peptides antimicrobiens

Suite à leur reconnaissance par les nombreux récepteurs de l'immunité innée, les microbes vont activer diverses voies de signalisation conduisant à la production et à la sécrétion de peptides antimicrobiens comme les protéines de reconnaissance du peptidoglycane (PGRP), les cathélicidines et les défensines.

Les PGRP sont des PRR chez les insectes [94], mais chez l'homme, des données récentes suggèrent plutôt que les PGRP sont des peptides antimicrobiens [95]. Parmi les mammifères, quatre PGRP ont été décrites : PGLYRP2 hydrolyse le PGN bactérien, ce qui réduirait son activité pro-inflammatoire. PGLYRP1 est principalement présent dans les granules des neutrophiles, alors que les PGLYRP3 et 4 sont sécrétés par la peau, les yeux, la cavité buccale et le tractus gastro-intestinal. Les trois derniers ont été récemment montrés comme bactéricides. Ils jouent un rôle important contre les bactéries pathogènes telles que *L. monocytogenes* et *S. aureus*, mais sont moins efficaces contre les bactéries à Gram-négatif. En outre, PGLYRP3 et 4 peuvent protéger in vivo les souris contre l'infection pulmonaire par *S. aureus*.

Les cathélicidines sont trouvées dans les granules des neutrophiles et dans certaines cellules épithéliales. Une cathélicidine, nommé LL-37 ou CAP18 (peptide antimicrobien cationique) est exprimée chez l'homme et joue un rôle lors des infections cutanées par le streptocoque de groupe A [96]. LL-37/CAP18 est également connu pour neutraliser l'endotoxine en bloquant sa fixation aux cellules CD14-positives [97], bloquant ainsi la libération de cytokine [98].

Les défensines humaines existent en tant qu' α et β -défensines, en fonction de leurs séquences. Il y a six α -défensines humaines (HAD) et quatre β -défensines humaines (HBD). HAD1 à 4 sont produites par les macrophages, les neutrophiles et les cellules NK. Ces molécules sont stockées dans des granules et sécrétées au site inflammatoire lors de la stimulation cellulaire. HAD5 et 6 sont produites par les cellules de Paneth. HAD sont nécessaires à la défense contre les pathogènes microbiens. Zhang et al. [99] ont démontré que HAD1, 2 et 3 proviennent des lymphocytes CD8 et présentent une activité anti-VIH-1. En plus de leurs propriétés antimicrobiennes, les α -défensines possèdent quelques autres propriétés. Elles induisent la production d'IL-8 par les cellules épithéliales, d'IL-8 par les kératinocytes, la dégranulation des mastocytes, et elles améliorent la phagocytose par les cellules mononucléées. HBD1 est exprimé de façon constitutive et est présent dans le plasma [100]. Les souris déficientes en HBD1 présentent une capacité réduite pour lutter contre une infection pulmonaire par *Haemophilus influenza* [101]. HBD2 et 3 sont produites par les cellules épithéliales lors de la stimulation par l'IL-1 et la *transforming growth factor- α* (TGF α), respectivement [102]. La production d'HBD2 par les cellules épithéliales est également amplifiée suite à une activation via TLR4 [103]. Les propriétés antimicrobiennes des défensines ont été largement décrites. Schroder et al. [104] ont montré qu'HBD2 est efficace dans la lutte contre les bactéries à Gram-négatif et *C. albicans*, et Harder et al. [105] ont montré qu'HBD3 joue un rôle contre *S. aureus*. En outre, certaines α -défensines peuvent agir comme agents chimio-tactiques pour les cellules mononucléées et les β -défensines

sont chimiotactiques pour les CD immatures, les lymphocytes T et les cellules mononucléées. Il est intéressant de noter qu'en parallèle, certaines chémokines présentent des propriétés microbicides. Ainsi, Krijgsveld et al. [106] ont constaté que le *neutrophil-activating peptide* (NAP-2, ou CXCL7) et le *connective tissue activating peptide* (CTAP-III) sont bactéricides pour *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *S. aureus* et *Lactococcus lactis*, et fongicide pour *C. neoformans*.

Contrôle de l'inflammation par la production de cytokines

L'infection, associée à une réponse inflammation localisée et contrôlée, est aussi associée à une réponse systémique impliquant une réponse au niveau de la moelle osseuse, du système nerveux central et du foie. Cet état inflammatoire est accompagné des quatre manifestations décrites par Cornelius Celsus au premier siècle après J.-C : *rubor cum tumor, calore* et *dolore*. Les cytokines et les chémokines

sont tout particulièrement responsables de ces événements. En effet, lors de l'infection, ces médiateurs produits sur le site de l'infection vont agir tant localement que de façon endocrine (Fig. 5). Localement, les cytokines pro-inflammatoires augmentent l'activité microbicide des cellules phagocytaires et augmentent la production d'oxyde nitrique et de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Une production de cytokines en cascade est observée. Ainsi, TNF et l'IL-1 induisent la production de chémokines comme l'IL-8 (CXCL8), ou le MCP-1 (CCL2) par les cellules épithéliales, ce qui entraîne le recrutement des neutrophiles et des monocytes. En outre, l'activation des cellules endothéliales par le TNF et l'IL-1 favorise l'expression des molécules d'adhérence à leur surface, augmentant ainsi de l'adhérence des leucocytes circulants [107], étape requise avant que les leucocytes adhérents puissent répondre aux signaux chioattractants, aboutissant à un recrutement massif des leucocytes sur le site inflammatoire. Les cytokines interagissent non seulement au sein des tissus infectés, mais ont également des

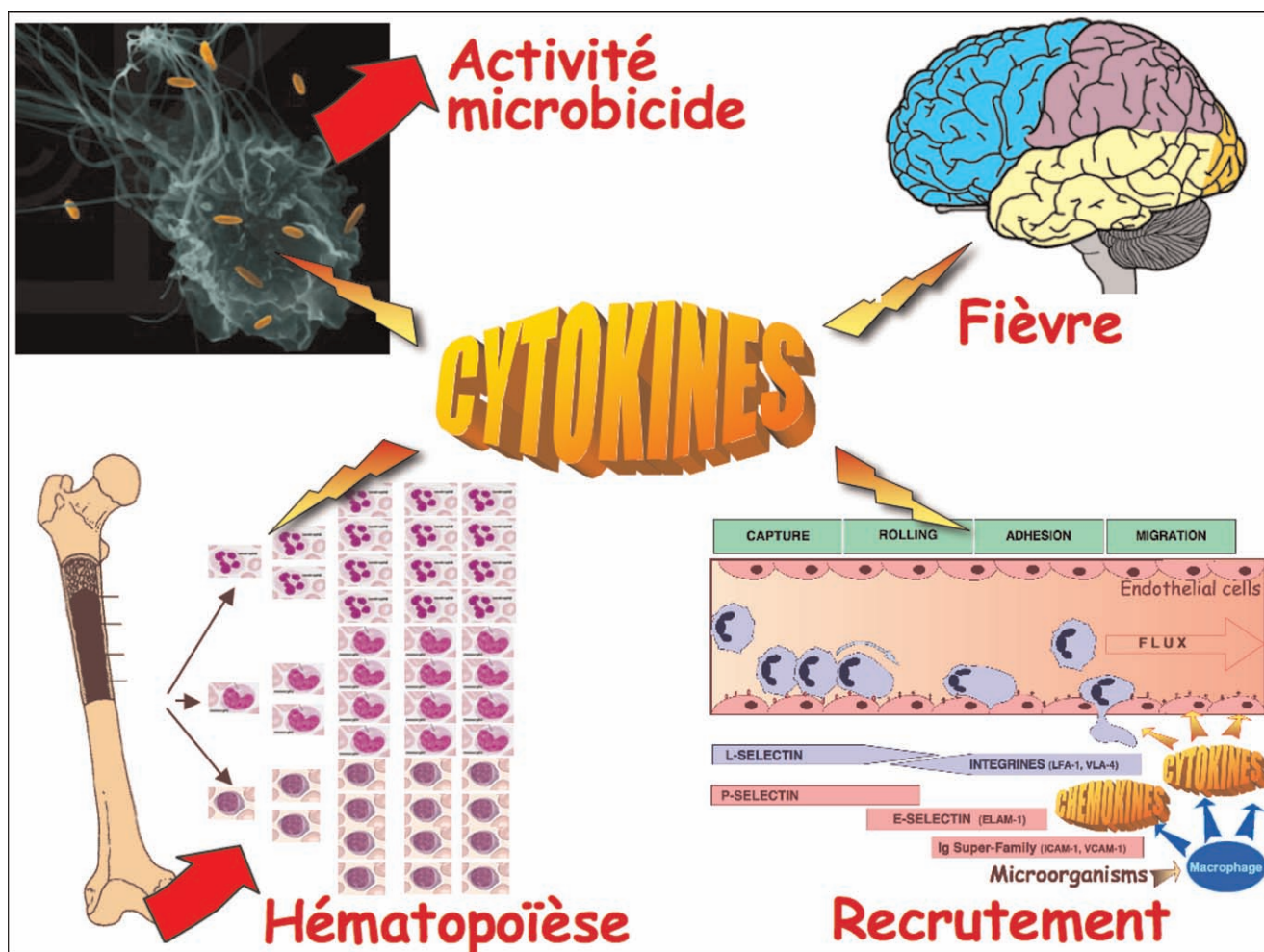


Fig. 5 Les cytokines sont les chefs d'orchestre de la réponse immunitaire innée contre les infections en favorisant quatre éléments clés de la réponse anti-infectieuse

effets systémiques. La moelle osseuse répond aux cytokines par une augmentation importante de l'hématopoïèse. Le foie répond aux cytokines par une production accrue de protéines de phase aiguë. En particulier, l'IL-6 augmente la synthèse de la protéine C réactive (CRP) mais aussi de l'ensemble des protéines de phase aiguë de l'inflammation. Les cytokines interagissent également avec le système nerveux central, et certaines d'entre elles sont pyrogènes. Klir et al. [108] ont montré que les cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β , sont responsables d'une augmentation de la production d'interleukine-6 au sein de l'hypothalamus antérieur, une partie du cerveau qui régule la température du corps. Il ne faut pas oublier que la fièvre contribue au processus anti-infectieux.

Conclusion

L'inflammation et l'immunité innée sont deux processus qui se chevauchent et, qui, depuis la découverte des récepteurs des pathogènes et des signaux endogènes de danger, ont reçu une attention nouvelle. En effet, notre vision de la réponse immunitaire a évolué, et la recherche sur l'immunité innée est dans une période de renaissance. Pendant de nombreuses années, l'immunologie était divisée en deux grands thèmes : l'immunité « spécifique » et l'immunité « non spécifique », avec forcément moins d'attention pour l'immunité qui était définie par une négation. Depuis que l'expression « immunité non spécifique » a été remplacée par le concept d'« immunité innée » ou d'immunité naturelle, celle-ci est maintenant sous les projecteurs. Avec la découverte des TLRs, et plus récemment les protéines Nod, il est clair que l'immunité innée n'est certainement pas un processus non spécifique de défense de l'hôte. Le message de danger délivré par les PAMPs ou par des molécules endogènes (DAMPs, alarmines) explique comment l'hôte sent toute intrusion étrangère ou toute agression interne et peut initier la meilleure des réponses adaptées pour maintenir son intégrité et favoriser sa lutte contre les agents pathogènes. Synergie, apparaît comme un mot-clé pour définir la façon dont tous les PAMPs, DAMPs, et autres médiateurs produits régissent ensemble la réponse immunitaire innée. Legrand [109] a probablement été le premier à proposer que les endotoxines des bactéries à Gram-négatif servent de signal d'alarme du processus infectieux.

Le lien entre immunité innée et immunité adaptatrice est illustrée par la compréhension des mécanismes d'action des adjuvants (ces fameux « sales petits secrets des immunologistes » de Charles Janeway), requis pour avoir une réponse d'anticorps décente. À leur découverte par Gaston Ramon, celui-ci avait dès lors reconnu l'importance d'une réponse inflammatoire sur le site de l'injection de l'antigène. Il est aussi utile de rappeler que le muramyldipeptide (MDP), le

ligand Nod2, a été découvert dès la fin des années 1970 par Audibert et al. comme nouvel adjuvant potentiellement intéressant [110]. Toutefois, les progrès concernant les adjuvants avaient été relativement limités au cours des dernières décennies. La découverte de l'inflammasome et de NLRP3 (membre des *Nod-like receptor*) comme récepteur des sels d'aluminium a permis de mieux comprendre les mécanismes d'action du principal adjuvant utilisé en vaccinologie humaine. Par ailleurs, la découverte de TLR9 a abouti à la conception de nouveaux ligands pour ce récepteur qui offre de nouveaux espoirs, en particulier en immunothérapie antiallergique. Quant au *lipid A* monophosphorylé, ligand de TLR4, il vient de faire l'objet d'une mise sur le marché par la FDA (octobre 2009), comme additif aux sels d'aluminium dans des vaccins contre les *papillomavirus*.

La face obscure de l'immunité innée apparaît lorsque sa réponse est excessive et conduit à une « tempête de cytokines », comme lors des formes graves de paludisme et dans les chocs septiques. Louis Pasteur, qui fut le premier à identifier la présence de bactéries dans le sang des patients atteints de septicémie puerpérale, a suggéré que la nature puisse fournir une réponse protectrice. Pourtant, des efforts sont encore nécessaires pour mieux appréhender la réponse de l'hôte à ces terribles pathologies infectieuses, afin de définir la meilleure façon d'aider la nature à retrouver son homéostasie.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

References

1. Brown H (1995) Ilya Mechnikov and his studies on comparative inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 209:99–101
2. Ambrose CT (2006) The Osler slide, a demonstration of phagocytosis from 1876: reports of phagocytosis before Metchnikoff's 1880 paper. *Cell Immunol* 240(1):1–4
3. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al (1996) The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/toll/cactus* controls the potent antifungal. *Cell* 86(6):973–83
4. Matzinger P (1994) Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 12:991–1045
5. Oppenheim JJ, Yang D (2005) Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol* 17(4):359–65
6. Crist E, Tauber AI (1997) Debating humoral immunity and epistemology: the rivalry of the immunochemists Jules Bordet and Paul Ehrlich. *J Hist Biol* 30(3):321–56
7. Winau F, Westphal O, Winau R (2004) Paul Ehrlich — in search of the magic bullet. *Microbes Infect* 6(8):786–9
8. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S (1995) Natural auto-antibodies. *Curr Opin Immunol* 7(6):812–8
9. Marchalonis JJ, Adelman MK, Robey IF, et al (2001) Exquisite specificity and peptide epitope recognition promiscuity, properties shared by antibodies from sharks to humans. *J Mol Recognit* 14(2):110–21

10. Vollmers HP, Brandlein S (2006) Natural IgM antibodies: the orphaned molecules in immune surveillance. *Adv Drug Deliv Rev* 58(5-6):755–65
11. Briles DE, Nahm M, Schroer K, et al (1981) Antiphosphocholine antibodies found in normal mouse serum are protective against intravenous infection with type 3 *Streptococcus pneumoniae*. *J Exp Med* 153(3):694–705
12. O'Brien AD, Scher I, Campbell GH, et al (1979) Susceptibility of CBA/N mice to infection with *Salmonella typhimurium*: influence of the X-linked gene controlling B lymphocyte function. *J Immunol* 123(2):720–4
13. Hunter KW, Jr., Finkelman FD, Strickland GT, et al (1979) Defective resistance to *Plasmodium yoelii* in CBA/N mice. *J Immunol* 123(1):133–7
14. Ochsenbein AF, Fehr T, Lutz C, et al (1999) Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. *Science* 286(5447):2156–9
15. Baumgarth N, Herman OC, Jager GC, et al (2000) B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are non-redundant components of the protective response to influenza virus infection. *J Exp Med* 192(2):271–80
16. Boes M, Prodeus AP, Schmidt T, et al (1998) A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J Exp Med* 188(12):2381–6
17. Prodeus AP, Zhou X, Maurer M, et al (1997) Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 390(6656):172–5
18. Nonaka M, Kimura A (2006) Genomic view of the evolution of the complement system. *Immunogenetics* 58(9):701–13
19. Guo RF, Ward PA (2005) Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 23:821–52
20. Yuste J, Ali S, Sriskandan S et al (2006) Roles of the alternative complement pathway and C1q during innate immunity to *Streptococcus pyogenes*. *J Immunol* 176(10): 6112–20
21. Warren J, Mastroeni P, Dougan G, et al (2002) Increased susceptibility of C1q-deficient mice to *Salmonella enterica serovar Typhimurium* infection. *Infect Immun* 70(2):551–7
22. Wessels MR, Butko P, Ma M et al (1995) Studies of group B streptococcal infection in mice deficient in complement component C3 or C4 demonstrate an essential role for complement in both innate and acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(25):11490–4
23. Ip WK, Lau YL (2004) Role of mannose-binding lectin in the innate defense against *Candida albicans*: enhancement of complement activation, but lack of opsonic function, in phagocytosis by human dendritic cells. *J Infect Dis* 190(3):632–40
24. Shi L, Takahashi K, Dundee J, et al (2004) Mannose-binding lectin-deficient mice are susceptible to infection with *Staphylococcus aureus*. *J Exp Med* 199(10):1379–90
25. Mehlich P, Diamond MS (2006) Protective immune responses against West Nile virus are primed by distinct complement activation pathways. *J Exp Med* 203(5):1371–81
26. Gadjeva M, Paludan SR, Thiel S, et al (2004) Mannan-binding lectin modulates the response to HSV2 infection. *Clin Exp Immunol* 138(2):304–11
27. Furuta T, Kikuchi T, Iwakura Y, Watanabe N (2006) Protective roles of mast cells and mast cell-derived TNF in murine malaria. *J Immunol* 177(5):3294–302
28. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA, Jr. (1997) A human homologue of the Drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 3829
29. Poltorak A, He X, Smirnova I et al (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *TLR4* gene. *Science* 282(5396):2085–8
30. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T et al (1999) Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 162(7):3749–52
31. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L et al (2000) Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 1(5) :398–401
32. Rassa JC, Meyers JL, Zhang Y, et al (2002) Murine retroviruses activate B cells via interaction with toll-like receptor 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(4):2281–6
33. Shoham S, Huang C, Chen JM, et al (2001) Toll-like receptor 4 mediates intracellular signaling without TNF- α release in response to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide capsule. *J Immunol* 166(7):4620–6
34. Tada H, Nemoto E, Shimauchi H, et al (2002) *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans* derived mannan induced production of tumor necrosis factor α by human monocytes in a CD14- and toll-like receptor 4-dependent manner. *Microbiol Immunol* 46(7):503–12
35. Oliveira AC, Peixoto JR, De Arruda LB, et al (2004) Expression of functional TLR4 confers proinflammatory responsiveness to *Trypanosoma cruzi* glycoisoinitolphospholipids and higher resistance to infection with *Trypanosoma cruzi*. *J Immunol* 173(9):5688–96
36. Travassos LH, Girardin SE, Philpott DJ et al (2004) Toll-like receptor 2-dependent bacterial sensing does not occur via peptidoglycan recognition. *EMBO Rep* 5(10):1000–6
37. Takeuchi O, Kawai T, Muhlrath PF, et al (2001) Discrimination of bacterial lipoproteins by toll-like receptor 6. *Int Immunol* 13(7):933–40
38. Jang S, Uematsu S, Akira S, Salgame P (2004) IL-6 and IL-10 induction from dendritic cells in response to *Mycobacterium tuberculosis* is predominantly dependent on TLR2-mediated recognition. *J Immunol* 173(5):3392–7
39. Cabral ES, Gelderblom H, Hornung RL, et al (2006) *Borrelia burgdorferi* lipoprotein-mediated TLR2 stimulation causes the down-regulation of TLR5 in human monocytes. *J Infect Dis* 193(6):849–59
40. Ingalls RR, Lien E, Golenbock DT (2000) Differential roles of TLR2 and TLR4 in the host response to Gram negative bacteria: lessons from a lipopolysaccharide-deficient mutant of *Neisseria meningitidis*. *J Endotoxin Res* 6(5):411–5
41. Aliprantis AO, Weiss DS, Radolf JD, Zychlinsky A (2001) Release of toll-like receptor-2-activating bacterial lipoproteins in *Shigella flexneri* culture supernatants. *Infect Immun* 69(10):6248–55
42. Braedel-Ruoff S, Faigle M, Hilf N, et al (2005) *Legionella pneumophila* mediated activation of dendritic cells involves CD14 and TLR2. *J Endotoxin Res* 11(2):89–96
43. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, et al (2001) Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol* 2(4):346–52
44. Hirschfeld M, Weis JJ, Toshchakov V et al (2001) Signaling by toll-like receptor 2 and 4 agonists results in differential gene expression in murine macrophages. *Infect Immun* 69(3):1477–82
45. Asai Y, Hashimoto M, Fletcher HM, et al (2005) Lipopolysaccharide preparation extracted from *Porphyromonas gingivalis* lipoprotein-deficient mutant shows a marked decrease in toll-like receptor 2-mediated signaling. *Infect Immun* 73(4):2157–63
46. Bieback K, Lien E, Klagge IM, et al (2002) Hemagglutinin protein of wild-type measles virus activates toll-like receptor 2 signaling. *J Virol* 76(17):8729–36
47. Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S, et al (2004) Herpes simplex virus 1 interaction with toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(5):1315–20
48. Jouault T, Iбата-Ombetta S, Takeuchi O, et al (2003) *Candida albicans* phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J Infect Dis* 188(1):165–72
49. Ouassii A, Guilvard E, Delneste Y, et al (2002) The *Trypanosoma cruzi* Tc52-released protein induces human dendritic cell

- maturation, signals via toll-like receptor 2, and confers protection against lethal infection. *J Immunol* 168(12):6366–74
50. Van Der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, et al (2002) A novel host-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lysophosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *J Biol Chem* 277(50):48122–9
 51. Coban C, Ishii KJ, Uematsu S, et al (2007) Pathological role of toll-like receptor signaling in cerebral malaria. *Int Immunol* 19(1):67–79
 52. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, et al (2001) Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 167(4):1882–5
 53. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al (2004) Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 303(5663):1526–9
 54. Parroche P, Lauw FN, Goutagny N, et al (2007) Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to toll-like receptor 9. *Proc Natl Acad Sci USA* (Epub 2007)
 55. Bauer S, Kirschning CJ, Hacker H, et al (2001) Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(16):9237–42
 56. Lund J, Sato A, Akira S, et al (2003) Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 198(3):513–20
 57. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, et al (2004) A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 303(5663):1522–6
 58. Yarovinsky F, Zhang D, Andersen JF, et al (2005) TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science* 308(5728):1626–9
 59. Ueta M, Nochi T, Jang MH, et al (2004) Intracellularly expressed TLR2s and TLR4s contribute to an immunosilent environment at the ocular mucosal epithelium. *J Immunol* 173(5):3337–47
 60. Guillot L, Medjane S, Le-Barillec K, et al (2004) Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4. *J Biol Chem* 279(4):2712–8
 61. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, et al (2003) Nod1 detects a unique muropeptide from Gram negative bacterial peptidoglycan. *Science* 300(5625):1584–7
 62. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al (2003) Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 278(11):8869–72
 63. Opitz B, Puschel A, Beermann W, et al (2006) *Listeria monocytogenes* activated p38 MAPK and induced IL-8 secretion in a nucleotide-binding oligomerization domain 1-dependent manner in endothelial cells. *J Immunol* 176(1):484–90
 64. Travassos LH, Carneiro LA, Girardin SE, et al (2005) Nod1 participates in the innate immune response to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem* 280(44):36714–8
 65. Girardin SE, Tournebise R, Mavris M, et al (2001) CARD4/Nod1 mediates NF- κ B and JNK activation by invasive *Shigella flexneri*. *EMBO Rep* 2(8):736–42
 66. Opitz B, Forster S, Hocke AC, et al (2005) Nod1-mediated endothelial cell activation by *Chlamydomphila pneumoniae*. *Circ Res* 96(3):319–26
 67. Viala J, Chaput C, Boneca IG, et al (2004) Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 5(11):1166–74
 68. Ferwerda G, Girardin SE, Kullberg BJ, et al (2005) Nod2 and toll-like receptors are nonredundant recognition systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 1(3):279–85
 69. Kapetanovic R, Nahori MA, Balloy V, et al (2007) Contribution of phagocytosis and intracellular sensing for cytokine production by *Staphylococcus aureus*-activated macrophages. *Infect Immun* 75(2):830–7
 70. Opitz B, Puschel A, Schmeck B, et al (2004) Nucleotide-binding oligomerization domain proteins are innate immune receptors for internalized *Streptococcus pneumoniae*. *J Biol Chem* 279(35):36426–32
 71. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, et al (2003) CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 124(4):993–1000
 72. Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, et al (2006) Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1 β via Ipaf. *Nat Immunol* 7(6):569–75
 73. Franchi L, Amer A, Body-Malapel M, et al (2006) Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in Salmonella-infected macrophages. *Nat Immunol* 7(6):576–82
 74. Hornung V, Ellegast J, Kim S, et al (2006) 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science* 314(5801):994–7
 75. Opitz B, Rejaibi A, Dauber B, et al (2006) IFN β induction by influenza A virus is mediated by RIG-I which is regulated by the viral NS1 protein. *Cell Microbiol*
 76. Liu P, Jamaluddin M, Li K, et al (2007) Retinoic acid-inducible gene I mediates early antiviral response and toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells. *J Virol* 81(3):1401–11
 77. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, et al (2006) Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(22):8459–64
 78. Berghall H, Siren J, Sarkar D, et al (2006) The interferon-inducible RNA helicase, mda-5, is involved in measles virus-induced expression of antiviral cytokines. *Microbes Infect* 8(8):2138–44
 79. Siren J, Imaizumi T, Sarkar D, et al (2006) Retinoic acid inducible gene-I and mda-5 are involved in influenza A virus-induced expression of antiviral cytokines. *Microbes Infect* 8(8):2013–20
 80. Ishiguro T, Naito M, Yamamoto T, et al (2001) Role of macrophage scavenger receptors in response to *Listeria monocytogenes* infection in mice. *Am J Pathol* 158(1):179–88
 81. Mukhopadhyay S, Chen Y, Sankala M, et al (2006) MARCO, an innate activation marker of macrophages, is a class A scavenger receptor for *Neisseria meningitidis*. *Eur J Immunol* 36(4):940–9
 82. Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, et al (2007) Dectin-1 is required for β -glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol* 8(1):31–8
 83. Sato K, Yang XL, Yudate T, et al (2006) Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem* 281(50):38854–66
 84. Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S, et al (2005) CD36 is a sensor of diacylglycerides. *Nature* 433(7025):523–7
 85. Stuart LM, Deng J, Silver JM, et al (2005) Response to *Staphylococcus aureus* requires CD36-mediated phagocytosis triggered by the COOH-terminal cytoplasmic domain. *J Cell Biol* 170(3):477–85
 86. Wu D, Zajonc DM, Fujio M, et al (2006) Design of natural killer T cell activators: structure and function of a microbial glycosphingolipid bound to mouse CD1d. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(11):3972–7
 87. Kinjo Y, Tupin E, Wu D, et al (2006) Natural killer T cells recognize diacylglycerol antigens from pathogenic bacteria. *Nat Immunol* 7(9):978–86
 88. Mattner J, Debord KL, Ismail N, et al (2005) Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections. *Nature* 434(7032):525–9

89. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, et al (2003) Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and toll-like receptor 2. *J Exp Med* 197(9):1107–17
90. Fritz JH, Girardin SE, Fitting C et al (2005) Synergistic stimulation of human monocytes and dendritic cells by toll-like receptor 4 and NOD1- and NOD2-activating agonists. *Eur J Immunol* 35(8):2459–70
91. Collins HL, Bancroft GJ (1992) Cytokine enhancement of complement-dependent phagocytosis by macrophages: synergy of tumor necrosis factor- α and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for phagocytosis of *Cryptococcus neoformans*. *Eur J Immunol* 22(6):1447–54
92. Blander JM, Medzhitov R (2004) Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 304(5673):1014–8
93. Yates RM, Russell DG (2005) Phagosome maturation proceeds independently of stimulation of toll-like receptors 2 and 4. *Immunity* 23(4):409–17
94. Liu C, Xu Z, Gupta D, Dziarski R (2001) Peptidoglycan recognition proteins: a novel family of four human innate immunity pattern recognition molecules. *J Biol Chem* 276(37):34686–94
95. Lu X, Wang M, Qi J, et al (2006) Peptidoglycan recognition proteins are a new class of human bactericidal proteins. *J Biol Chem* 281(9):5895–907
96. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, et al (2001) Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol* 117(1):91–7
97. Nagaoka I, Hirota S, Niyonsaba F, et al (2001) Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF- α by blocking the binding of LPS to CD14 (+) cells. *J Immunol* 167(6):3329–38
98. Larrick JW, Hirata M, Zheng H et al (1994) A novel granulocyte-derived peptide with lipopolysaccharide-neutralizing activity. *J Immunol* 152(1):231–40
99. Zhang L, Yu W, He T, et al (2002) Contribution of human α -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 298(5595):995–1000
100. Bensch KW, Raida M, Magert HJ, et al (1995) hBD-1: a novel β -defensin from human plasma. *FEBS Lett* 368(2):331–5
101. Moser C, Weiner DJ, Lysenko E, et al (2002) β -defensin 1 contributes to pulmonary innate immunity in mice. *Infect Immun* 70(6):3068–72
102. Sorensen OE, Thapa DR, Rosenthal A, et al (2005) Differential regulation of β -defensin expression in human skin by microbial stimuli. *J Immunol* 174(8):4870–9
103. Vora P, Youdim A, Thomas LS et al (2004) β -defensin-2 expression is regulated by TLR signaling in intestinal epithelial cells. *J Immunol* 173(9):5398–405
104. Schroder JM, Harder J (1999) Human β -defensin-2. *Int J Biochem Cell Biol* 31(6):645–51
105. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM (2001) Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 276(8):5707–13
106. Krijgsveld J, Zaat SA, Meeldijk J, et al (2000) Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J Biol Chem* 275(27):20374–81
107. Pardi R, Inverardi L, Bender JR (1992) Regulatory mechanisms in leukocyte adhesion: flexible receptors for sophisticated travelers. *Immunol Today* 13(6):224–30
108. Klir JJ, Roth J, Szelenyi Z, et al (1993) Role of hypothalamic interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in LPS fever in rat. *Am J Physiol* 265(3 Pt 2): R512–7
109. Legrand EK (1990) Endotoxin as an alarm signal of bacterial invasion: current evidence and implications. *J Am Vet Med Assoc* 197(4):454–6
110. Audibert F, Chedid L, Lefrancier P, et al (1977) Relationship between chemical structure and adjuvant activity of some synthetic analogues of N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP). *Ann Immunol (Paris)* 128C(3):653–61