

Partie II-Exercice 2 : La réaction inflammatoire, un exemple de défense innée

La réponse immunitaire innée est largement répandue et repose sur une reconnaissance –peu spécifique- des éléments pathogènes qui infectent un organisme. Elle fait intervenir des mécanismes particulièrement bien conservés au cours de l'évolution

Identifier des points communs entre la réponse immunitaire des insectes et la réponse immunitaire innée des mammifères à partir des travaux de Jules Hoffmann et Butler (prix Nobel 2011)

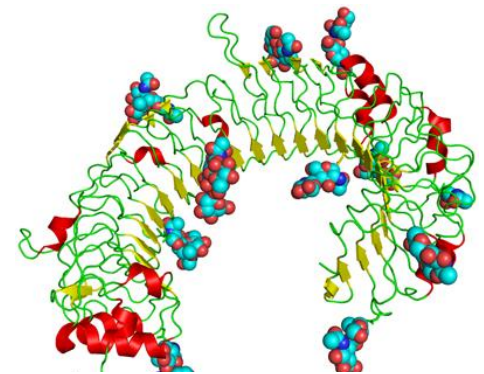
Document 1 : Jules Hoffmann a été distingué par le CNRS

Le CNRS lui a remis sa médaille d'or en 2011. Elle récompense une carrière dédiée à l'étude de l'immunité innée des insectes, en particulier de la drosophile. Ce système de défense est non adaptatif, c'est-à-dire qu'il n'est pas spécifique d'un antigène donné appartenant à un agent pathogène. Il s'oppose en cela à l'immunité acquise et adaptative des mammifères, fondée entre autres sur la production d'anticorps. Cependant, ces deux mécanismes d'immunité ne s'excluent pas et, par exemple chez l'être humain, immunité acquise et immunité innée cohabitent pour une meilleure protection de l'organisme. Or, l'immunité innée de l'être humain ressemble étonnamment à celle de la mouche. L'étude de cette dernière est donc pertinente pour d'éventuelles applications chez l'homme.

Les travaux de J. Hoffmann ont validé le statut d'animal modèle de la drosophile pour l'étude de l'immunité innée. En 1996, J. Hoffmann a par exemple mis en évidence le rôle des récepteurs nommés *Toll* dans la reconnaissance des agents fongiques. Lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs, insérés dans la membrane des cellules, entraînent une cascade de réactions qui culmine avec l'activation, via la protéine nommée DIF, de gènes codant des molécules antifongiques, tel le peptide drosomycine. Quand l'agent pathogène est une bactérie, une cascade de signalisation distincte (dite IMD-Relish), indépendante des récepteurs *Toll*, conduit à la production d'un autre peptide, la diptéricine. Aujourd'hui, on connaît une vingtaine de peptides antimicrobiens chez la drosophile.

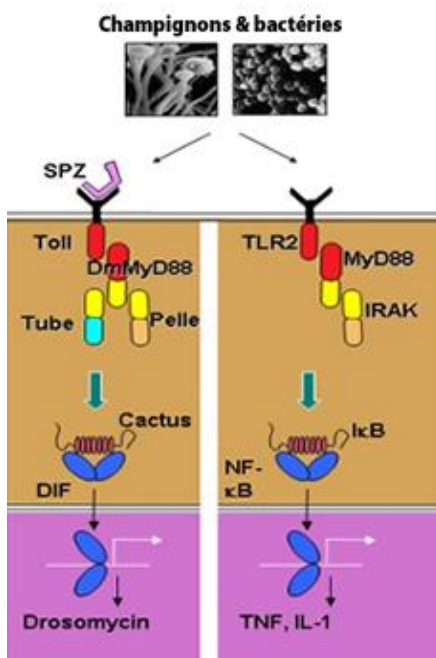
Les mécanismes de l'immunité innée chez les vertébrés partagent de nombreuses analogies avec ceux de la mouche. Ainsi, des immunologistes américains ont mis en évidence une famille de récepteurs humains semblables à ceux impliqués dans la réponse antifongique de la drosophile. Ces récepteurs humains, nommés TLR (pour *Toll-like receptor*, c'est-à-dire récepteur ressemblant à *Toll*), participent à l'activation et à l'amplification de la réponse immunitaire spécifique, adaptative, qui caractérise les vertébrés. Les molécules fabriquées sont, dans ce cas, des interleukines qui stimulent la croissance des acteurs de l'immunité. Autre point commun, certains peptides antimicrobiens de la drosophile ont été retrouvés chez les mammifères, dont l'homme, qui en produit des quantités importantes, notamment au niveau de la peau, du tube digestif et des reins.

J. Hoffmann a fait l'essentiel de sa carrière à Strasbourg, d'abord à l'Institut de zoologie, puis à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire, qu'il dirigea de 1992 à 2005 et où aujourd'hui il est professeur émérite. Membre, puis vice-président et enfin président (de 2005 à 2008) de l'Académie des sciences, il est également membre des Académies des sciences des États-Unis, d'Allemagne et de Russie.



Structure du récepteur Toll-like TLR3 humain

Document 2 : les voies de l'immunité innée chez la souris (organisme modèle des vertébrés) et la drosophile



Les voies de l'immunité innée de la drosophile (à gauche, la voie Toll) et de la souris (à droite, la voie TLR) ont beaucoup de points communs. Dans le premier cas, le récepteur Toll est activé et déclenche une cascade de réactions qui, via les protéines Cactus et DIF, conduit à la production d'un peptide antipathogène, la drosomycine. Dans le deuxième cas, l'activation d'un récepteur TLR (pour *Toll-like receptor*, c'est-à-dire récepteur ressemblant à *Toll*) entraîne, grâce notamment au facteur de transcription NF-κB, la fabrication d'interleukines (IL-1) et la cytokine TNF, ces deux molécules participant à l'amplification de la réaction immunitaire adaptative acquise.

Organisme modèle : Un organisme modèle est une espèce qui est étudiée de manière approfondie pour comprendre un phénomène biologique particulier, en supposant que les résultats de ces expériences seront valables pour la connaissance d'autres organismes.