



HAL
open science

[Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease.]

Julien Matricon

► **To cite this version:**

Julien Matricon. [Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease.]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2010, 26 (4), pp.405-10. inserm-00480063

HAL Id: inserm-00480063

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00480063>

Submitted on 1 Oct 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Définition et épidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) se caractérisent par une inflammation sévère de l'intestin grêle et du côlon qui conduit à des diarrhées et des douleurs abdominales. Les deux principales formes de MICI sont la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH). Les MICI sont des maladies inflammatoires chroniques et intermittentes de l'intestin. La MC et la RCH diffèrent par la localisation de l'inflammation dans le tractus gastro-intestinal et par la nature des atteintes immunologiques et histologiques. Anatomiquement, la MC peut toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus, même si la majorité des cas touchent le tube digestif en deçà de l'iléon terminal. La RCH se restreint au niveau recto-colique. Microscopiquement, la MC est transmurale tandis que la RCH ne touche que la muqueuse intestinale [1].

Les MICI sont des maladies très invalidantes en raison de la fatigue associée aux symptômes inflammatoires et à l'état de douleur chronique dans lequel se trouvent les patients. Les MICI affectent la qualité mais pas la durée de vie : le taux de mortalité des patients n'est pas différent de celui de la population normale. Elles touchent aussi bien les femmes que les hommes et affectent de façon préférentielle le jeune adulte. Les incidences les plus hautes sont rapportées en Europe du nord et en Amérique du nord où elles sont de 12 à 19/100 000/an et de 5 à 29/100 000/an, respectivement. Près de 1,4 millions d'Américains et de 2,2 millions d'Européens sont malades [2]. La prévalence des MICI varie en fonction de l'ethnie ou de la race considérée. Les Caucasiens et les Afro-américains sont les plus touchés alors que les MICI sont rares chez les Hispaniques et les Asiatiques. Les Juifs Ashkénazes ont un risque beaucoup plus élevé de développer une MICI avec une incidence 2 à 4 fois supérieure à celle des Caucasiens non-Juifs.

Données génétiques et gènes de susceptibilité

L'incidence variable des MICI en fonction de la race suggère que les MICI sont des maladies à forte composante génétique. Des données épidémiologiques supportent cette hypothèse : (1) l'hétérogénéité de la répartition géographique des MICI ; (2) l'existence de foyers et de formes familiales de MICI ; (3) le taux de concordance élevé chez les jumeaux monozygotes.

Ces dernières années, de nombreuses études génomiques ont permis d'associer des loci chromosomiques spécifiques aux MICI et ainsi d'identifier des gènes candidats impliqués dans le développement des processus inflammatoires.

Parmi une myriade de gènes pointés par les études de liaison génétique, les gènes causaux les plus prometteurs codent des protéines permettant la reconnaissance et la présentation des antigènes bactériens (autophagie, complexe majeur d'histocompatibilité CMH) et la coordination des réponses innée et adaptative du système immunitaire [3]. Ces découvertes (Tableau 1) suggèrent que la réponse immunitaire aux agents pathogènes, notamment bactériens, serait perturbée dans les MICI même si de nombreux facteurs de risques environnementaux (tabagisme, appendicite...) peuvent également participer à ce dysfonctionnement immunitaire.

Immunobiologie des MICI

La défense immunitaire contre les microbes intestinaux est défaillante à deux niveaux dans les MICI : (1) la barrière muqueuse épithéliale est affaiblie et (2) les réponses des immunités innée et acquise de l'hôte sont altérées.

Dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI, les proportions des différentes populations bactériennes sont modifiées (dysbiose). Les bactéries potentiellement pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis* sont trouvées en excès [4] tandis que la concentration de bactéries bénéfiques du phylum *Firmicutes* est diminuée [5]. La dysbiose pourrait être un élément déterminant dans l'immunopathogenèse des MICI en provoquant un déséquilibre dans la régulation des microbes de la flore commensale par les défenses immunitaires de l'hôte au niveau de la frontière muqueuse. La dysbiose favorise la prolifération de bactéries pathogènes invasives et la translocation bactérienne à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques. Ces deux phénomènes participent au processus de perméabilisation de la barrière épithéliale qui est le pré-requis à l'activation de la réponse immunitaire muqueuse. La barrière intestinale protège l'organisme des menaces bactériennes potentielles (Figure 1). Elle est constituée d'un biofilm bactérien, d'une couche de mucus et de l'épithélium intestinal au sein duquel se trouvent les défenses immunitaires innées (cellules dendritiques, cellules de Paneth, macrophages et neutrophiles). Dans les MICI, chacune de ces défenses est altérée.

Atteinte de la barrière muqueuse épithéliale

Le nombre de cellules caliciformes sécrétant les mucines qui constituent le mucus protecteur de l'épithélium intestinal est diminué dans les MICI. De plus, l'utilisation de puces à ADN permettant l'étude de l'expression d'un grand nombre de

gènes a révélé que les gènes codant les mucines sont sous-exprimés dans l'iléon et le côlon des patients [6].

La cohésion et l'étanchéité de la muqueuse intestinale sont assurées par les jonctions cellulaires des cellules épithéliales de l'intestin. Dans les MICI, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes (occludine, cadhérines et caténines) sont sous-exprimées [7]. De plus, les cellules épithéliales constituent la première ligne de défense contre l'invasion d'organismes pathogènes. En communication constante avec la flore luminale, elles sont capables d'identifier les composants bactériens pathogènes par les récepteurs aux peptides bactériens extra-cellulaires TLR (Toll-like receptor TLR) et intra-cellulaires NOD2 (ou NOD2/CARD15 pour Nucleotide-binding Oligomerization Domain/Caspase-Activating Recruitment Domain15). Elles s'activent alors pour produire des peptides anti-microbiens (β -défensines HBD) et expriment des molécules du CMH afin d'amorcer la réponse immunitaire adaptative de la muqueuse. Dans les MICI, il existe un défaut fonctionnel de la barrière constituée par les peptides anti-microbiens [8]. En effet, la RCH est associée à une très forte production d'HBD2, 3 et 4. L'induction de ces HBD est en revanche faible dans la MC. Le déficit d'induction de HBD2 chez les malades souffrant de MC à localisation colique pourrait s'expliquer par un nombre réduit de copies du gène HBD. Les cellules de Paneth, localisées à la base des cryptes intestinales, sécrètent elles-aussi des peptides anti-microbiens (α -défensines HD) suite à la détection de composants bactériens pathogènes par les récepteurs TLR et NOD. Dans la RCH, la production des HD5 et 6 est fortement augmentée tandis que dans la MC iléale, une forte diminution de la production de ces HD est observée. Le défaut de synthèse de HD5 associée au développement de la MC iléale résulterait d'un défaut de la biologie des cellules de Paneth causé par des mutations de NOD2. Globalement, les données actuelles suggèrent que, dans la RCH, les changements d'expression des défensines sont secondaires à l'inflammation alors qu'ils pourraient être la cause de l'altération de l'immunité innée muqueuse dans la MC iléale..

Dérégulation de la réponse immunitaire innée

L'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse contribue à la perméabilisation de l'épithélium intestinal. Celle-ci a pour conséquence l'augmentation des contacts entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux. Dans la MC, ces interactions seraient encore facilitées par un défaut de la clairance bactérienne par les macrophages dont le processus de sécrétion des cytokines inflammatoires serait défectueux [9]. L'excès de telles

interactions serait à l'origine d'une perte de tolérance à la flore commensale en activant des cellules sentinelles de l'immunité innée : les cellules dendritiques de la muqueuse (Figure 1).

Les cellules dendritiques (CD) sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T. Elles font office de cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires CD4+ naïfs (Th0) et sont les garantes de la tolérance à la flore commensale en favorisant leur différenciation en lymphocytes T régulateurs (Trég). En cas d'infection, les CD activées par leurs récepteurs TLR et NOD2 produisent des cytokines pro-inflammatoires et favorisent la différenciation des lymphocytes T effecteurs Th1, Th2 et Th17 (Figure 2), ce qui amorce une inflammation locale persistante. Le jeu des cytokines sécrétées déterminera l'équilibre entre les différents type de lymphocytes T CD4+ effecteurs [10]. Dans les MICI, une sur-activation des cellules dendritiques est observée au niveau des sites inflammatoires [11]. Elle induit une très forte différenciation des lymphocytes effecteurs de type CD4+ et CD8+ et des autres cellules effectrices telles que les natural killer (NK et NKT) et abolit la production de cellules régulatrices. Le défaut de lymphocytes Trég participe au développement d'une réponse immunitaire aux bactéries commensales normalement tolérées par le système immunitaire muqueux (tolérance périphérique). L'absence de tolérance périphérique engendrée perpétue alors l'inflammation.

La sur-activation des CD est principalement la conséquence d'anomalies dans le fonctionnement des récepteurs TLR et NOD qui détectent les composants bactériens. En effet, dans les MICI, les altérations des mécanismes épithéliaux de l'immunité innée auraient pour cause une modification des patrons d'expression des TLR. L'hypothèse d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire aux bactéries de la lumière intestinale engendrée par les TLR est confortée par la description de polymorphismes TLR1, 2, 4 et 6 associés au développement des MICI [12]. L'existence de polymorphismes pathogéniques du gène NOD2 est en faveur d'un mécanisme défectueux de la prise en charge antigénique par TLR et NOD2. Les trois mutations majeures de NOD2 (Gly908Arg, Arg702Trp et Leu1007fsinsC) sont retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez 10 à 15% des patients atteints de MC. L'utilisation de souris "knock-in" a permis d'évaluer les fonctions de variants de NOD2 et de montrer que chez les souris possédant une mutation NOD2 Leu1007fsinsC, la susceptibilité au développement d'une colite induite au sodium dextran sulfate est plus forte que chez les souris sauvages. La

colite est accompagnée d'une sur-activation de la voie du nuclear factor kappa B (NFkB) et d'une augmentation de la sécrétion d'IL1 β [13]. Ces résultats, en désaccord avec les données cliniques qui associent les mutations de NOD2 à une diminution d'activité NFkB, pourraient s'expliquer par l'existence d'une régulation négative exercée par la protéine NOD2 sur la voie de signalisation des récepteurs TLR2. Dans le cas d'une forme NOD2 mutée Leu1007fsinsC, l'inhibition de la voie TLR-NFkB par NOD2 n'aurait plus lieu, conduisant à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires à la suite d'une stimulation par des bactéries commensales et/ou pathogènes. Le dérèglement de la voie de signalisation TLR2 et la mise en place d'une réponse immunitaire de type Th1 avec production excessive de cytokines pro-inflammatoires chez les souris Leu1007fsinsC va dans ce sens [14]. Ainsi, chez les porteurs de ces variants, la production de cytokines pro-inflammatoires suite à la stimulation par les composants bactériens et l'élimination des microbes intra-cellulaires sont altérées [15].

Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative

Dans les MICI, les anomalies de la réponse immunitaire innée perturbent la reconnaissance et la présentation antigéniques aux cellules effectrices (Figure 1). Ainsi, la barrière intestinale est plus sensible aux infections et l'activation du système immunitaire muqueux est dérégulée. Quand la MICI est active, il y a un déséquilibre entre le nombre de lymphocytes T effecteurs (Th) et de lymphocytes T régulateurs (Trég). Pour la MC, ce sont les lymphocytes Th1, caractérisés par une production élevée d'IL2 et d'IFN γ , qui prédominent [16]. A l'inverse, la muqueuse des patients atteints de RCH est infiltrée majoritairement par des lymphocytes Th2 atypiques qui sont des lymphocytes caractérisés par la production d'IL5, d'IL13 et de TGF β [17].

De plus, les recherches récentes ont mis à jour une nouvelle population de cellules T appelée Th17 qui contribuerait à la prédominance des populations effectrices sur les populations régulatrices dans les MICI [18]. Le Th17 (CD4+ CD25-) est un lymphocyte T produisant la cytokine pro-inflammatoire IL17, notamment en réponse à la présence de bactéries extra-cellulaires. La différenciation de la population Th17 à partir des T naïfs est induite par la co-expression d'IL23 et de TGF β dont le rôle dans la détermination de l'équilibre entre lymphocytes Trég (anti-inflammatoires) et Th17 (pro-inflammatoires) est primordial (Figure 2) [19]. Les associations génétiques impliquant le gène du récepteur IL23R dans les MICI [20] ont donc conduit naturellement à suspecter cette sous-population effectrice qui a une forte activité inflammatoire, promeut l'activation et l'accumulation locale des

neutrophiles sur le site de l'inflammation tissulaire et induit la production de peptides anti-microbiens comme les HBD [21]. L'hypothèse avancée est celle d'une contribution de la voie de signalisation de l'IL23R à l'inflammation en provoquant une altération de la synthèse des peptides anti-microbiens et en favorisant l'état pro-inflammatoire Th17. L'IL23 favorise en effet le développement et l'expansion de cellules T mémoire pathogènes et en particulier les Th17 dont elle assure la survie et l'expansion clonale [22].

Outre le rôle de cytokines telles que l'IL23, la modification du patron d'expression des chimiokines (ou cytokines chimio-attractives) peut également provoquer l'afflux anormal de cellules immunitaires effectrices au niveau de la muqueuse intestinale. L'expression de très nombreuses chimiokines (en particulier : IL8, granulocyte chemotactic protein-2 GCP2, growth regulated protein α et β GRO α et GRO β , epithelial neutrophil activating protein 78 ENA-78...) et de leurs récepteurs (CXCR1, CXCR2...) est augmentée pendant la phase active des MICI [23]. Dans les MICI, un défaut de la production des chimiokines ou un défaut de la régulation des voies de transduction de leurs récepteurs pourrait contribuer à la perte d'intégrité épithéliale en induisant la production locale de radicaux libres [24, 25] et l'afflux des leucocytes dans la muqueuse grâce à une forte angiogenèse [26].

Enfin, la RCH et la MC sont associées à une réponse humorale caractérisée par une infiltration de cellules B plasmatiques. Dans la muqueuse, les taux d'immunoglobulines G1 (IgG1), IgG2, IgM et IgE sont augmentés tandis que la concentration d'IgA sécrétoires est diminuée. De plus, la sur-activation des cellules B dans les MICI entraîne une forte production d'auto-anticorps muqueux de type IgG dirigés contre les antigènes bactériens commensaux de la lumière intestinale [27]. Ces observations suggèrent un shift des anticorps de sous-type protecteur (IgA) vers des anticorps de sous-type agressif (IgG) entretenant l'inflammation de la muqueuse.

Conclusion

Dans les MICI, l'existence d'une vulnérabilité génétique (mutations dans les gènes TLR et NOD2) perturbe l'identification et la présentation des antigènes intestinaux aux cellules effectrices. Il en résulte une réponse immunitaire adaptative inappropriée ayant pour conséquence la perte de tolérance à la flore commensale ainsi que l'amplification et l'entretien de la réaction inflammatoire aux pathogènes intestinaux, en particulier dans la MC où il existe une vulnérabilité du système

immunitaire. En parallèle de l'inflammation, l'infiltration de cellules immunitaires dans la muqueuse intestinale et à proximité des terminaisons nerveuses entériques conduit à des contacts neuro-immunitaires directs. Ces interactions provoquent l'activation des afférences viscérales à l'origine du développement de douleurs abdominales consécutives à l'inflammation. Les découvertes récentes ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques régulant l'activation de la réponse immunitaire cellulaire et l'inflammation (anticorps dirigés contre les cytokines et leurs récepteurs, anticorps bloquant les molécules de co-stimulation des lymphocytes...) qui complètent les traitements anti-inflammatoires classiques à base de corticostéroïdes et d'acides 5-amino-salicylés. Dans la MC, de nouvelles pistes thérapeutiques immuno-stimulatrices sont désormais envisagées pour pallier son immuno-déficience primaire et limiter les complications causées par les immunosuppresseurs et les anticorps antagonistes de cytokines pro-inflammatoires [1].

Références

- 1 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;**369**:1641-57.
- 2 Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;**126**:1504-17.
- 3 Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008;**8**:458-66.
- 4 Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut* 2004;**53**:1057.
- 5 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:16731-6.
- 6 Moehle C, Ackermann N, Langmann T, Aslanidis C, Kel A, Kel-Margoulis O, *et al.* Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. *J Mol Med* 2006;**84**:1055-66.
- 7 Hill KA, Wang KL, Stryker SJ, Gupta R, Weinrach DM, Rao MS. Comparative analysis of cell adhesion molecules, cell cycle regulatory proteins, mismatch repair genes, cyclooxygenase-2, and DPC4 in carcinomas arising in inflammatory bowel disease and sporadic colon cancer. *Oncol Rep* 2004;**11**:951-6.
- 8 Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;**24**:202-8.
- 9 Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW, *et al.* Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med* 2009;**206**:1883-97.
- 10 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;**369**:1627-40.
- 11 Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, *et al.* Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005;**129**:50-65.
- 12 Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;**68**:7010-7.
- 13 Maeda S, Hsu LC, Liu H, Bankston LA, Iimura M, Kagnoff MF, *et al.* Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science* 2005;**307**:734-8.
- 14 Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 2004;**5**:800-8.
- 15 Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, *et al.* Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;**278**:5509-12.
- 16 Bamias G, Sugawara K, Pagnini C, Cominelli F. The Th1 immune pathway as a therapeutic target in Crohn's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;**4**:1279-86.
- 17 Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005;**206**:296-305.
- 18 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, *et al.* Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;**52**:65-70.
- 19 Leung-Theung-Long S, Guerder S. [Th17 cells, a novel proinflammatory effector CD4 T cell population]. *Med Sci (Paris)* 2008;**24**:972-6.

- 20 Peyrin-Biroulet L, Parmentier-Decrucq E, Branche J, Desreumaux P. [IL-23R, a novel susceptibility gene for inflammatory bowel disease]. *Med Sci (Paris)* 2007;**23**:250-2.
- 21 Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol* 2007;**51**:1139-47.
- 22 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;**441**:235-8.
- 23 Kraneveld AD, Rijnierse A, Nijkamp FP, Garssen J. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2008;**585**:361-74.
- 24 Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, Komanduri S, Mutlu E, Zhang Y, *et al.* Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;**52**:720-8.
- 25 Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;**14**:1000-11.
- 26 Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA. Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;**12**:515-23.
- 27 Adams RJ, Heazlewood SP, Gilshenan KS, O'Brien M, McGuckin MA, Florin TH. IgG antibodies against common gut bacteria are more diagnostic for Crohn's disease than IgG against mannan or flagellin. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**:386-96.

Tableaux

Principaux loci chromosomiques de susceptibilité pour les MICI (études répliquées)						
Marqueur génétique	Locus	Gènes candidats	Rôle(s) proposé(s) dans l'inflammation	Maladie associée	Référence	PMID
IBD1	16q12	NOD2/CARD15	Détection des composants bactériens cytosoliques	MC ; RCH?	Hugot et al. 1996	11385576
IBD3	6p21.3	CMH HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB5, HLA-DRB1 ; TNF	Détection des composants du non-soi ; régulation de l'inflammation	MC + RCH	Hampe et al. 1999	10053016
IBD5	5q31	IL3, IL4, IL5, IL13	Régulation de l'inflammation	MC	Rioux et al. 2000	10777714
IBD10	2q37.1	ATG16L1	Autophagie	MC	Hampe et al. 2007	17200669
IBD12	3p21	MST1, BSN, GNAI2	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	Paavola et al. 2001	11378820
IBD14	7q32	IRF5	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	Dideberg et al. 2007	17881657
IBD17	1p31.1	IL23R	Génération et maintenance des cellules Th17	MC + RCH	Libioulle et al. 2007	17447842
IBD19	5q33.1	IRGM	Autophagie	MC	Parkes et al. 2007	17554261
IBD23	1q32	IL10	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	Fowler et al. 2005	15937090

Article de référence: Wellcome Trust Case Control Consortium : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447: 661-678, 2007. PMID : 17554300

Légendes des figures

Figure1

Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale. L'invasion de la muqueuse est prévenue par des défenses physiques (couche de mucus sécrétée par les cellules caliciformes, barrière cellulaire formée par les cellules épithéliales) et par les cellules immunitaires de l'épithélium (cellules de Paneth et cellules M). La reconnaissance des éléments bactériens pathogènes se fait par les récepteurs TLR et NOD. La réaction inflammatoire implique l'activation du système immunitaire muqueux (cellules mono-nucléaires, lymphocytes et cellules dendritiques du dôme sous-épithélial). Elle est médiatisée par les cytokines (TNF, IL) sécrétées par ces différents acteurs cellulaires. DSE, dôme sous-épithélial de la plaque de Peyer ; EAF, épithélium associé au follicule lymphoïde ; IL, interleukine NOD2 nucleotide oligomerization domain 2 ; TLR toll-like receptor ; TNF, tumor necrosis factor.

Figure2

Différenciation des lymphocytes T naïf (Th0). CD, cluster de différenciation ; Th, lymphocyte T helper ; IFN γ , interféron gamma ; IL, interleukine ; TGF, transforming growth factor.

Figures

Figure1

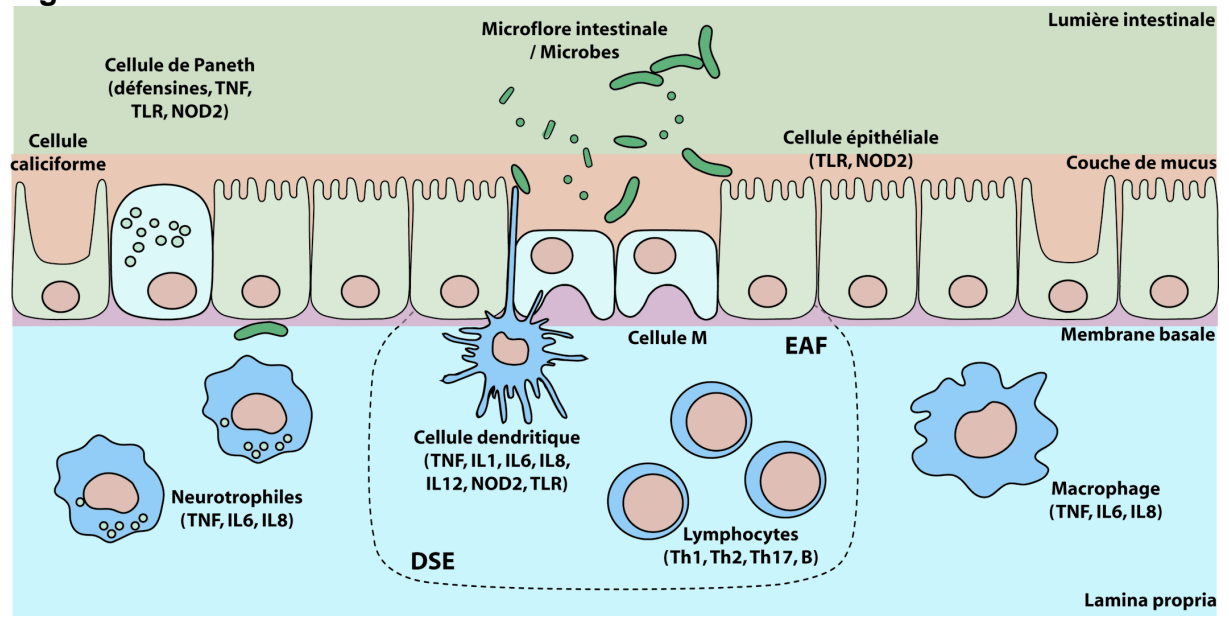


Figure2

