L'altération du processus dégradatif du TLR7 est associé au lupus

› Le lupus est une maladie auto-immune multifactorielle dont les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés. Cependant, il a été démontré que le TLR7, un récepteur *Toll-Like* localisé dans les endosomes tardifs et reconnaissant l'ARN des agents pathogènes endocytés, pouvait être impliqué dans la rupture de la tolérance au soi, via l'activation de l'immunité innée [1 ; 2]. La rupture de la tolérance au soi est un processus clé des mécanismes auto-immuns, impliquée dans le lupus et d'autres maladies auto-immunes. Mishra *et al* ont examiné le rôle du complexe BORC-Arl8b, un complexe endosomal régulant le positionnement intracytoplasmique des endosomes et lysosomes, et son interaction avec la protéine de trafic Unc93-b1 dans la régulation de l'activité du TLR7 et son implication dans la physiopathologie du lupus [3]. Pour cela, ils ont étudié l'effet de la suppression de l'expression du complexe BORC-Arl8b dans les lignées de cellules épithéliales HeLA et de macrophages murins (Hoxb8 et Raw 264.7) et humains (THP-1) par des techniques de siRNA et de *knock-out*. Il en résulte la perturbation de la maturation des endosomes des cellules HeLa, conduisant à un défaut de dégradation de TLR7 et à son accumulation. L'hypersignalisation de la voie TLR7 entraîne une surproduction de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-8 ou le TNFα. Grâce à des techniques de co-immunoprécipitation, ils ont démontré que le complexe BORC-Arl8b interagissait avec TLR7 via Unc93b1, puis recrutait le complexe HOPS, responsable de la fusion membranaire de l'endosome avec les lysosomes, conduisant à la dégradation du TLR7. Enfin, ils ont identifié chez une patiente une mutation du gène *Unc93b1*, perturbant son interaction avec Arl8b et conduisant à une accumulation de TLR7 entrainant diverses manifestations auto-immunes dont un lupus. Ces découvertes suggèrent que le ciblage du complexe BORC-Arl8b pourrait être une stratégie prometteuse pour le traitement du lupus, notamment par des thérapies permettant de restaurer l'interaction entre Arl8b et Unc93b1. ◊

Impaired TLR7 degradation associated with lupus

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Deane JA, Pisitkun P, Barrett RS, *et al.* Control of TLR7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell expansion. *Immunity* 2007, 27 : 801-10.
2. Brown GJ, Canete PF, Wang H, *et al.* TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature* 2022, 965 : 349 –56.
3. Mishra H, Schlack-Leigers C, Lim EL, *et al.* Disrupted Degradative Sorting of TLR7 Is Associated with Human Lupus. *Sci Immunol* 2024 ; 9: eadi9575.

Teddy Andrieu, Emma Boyer, Meriem Frik, Doriane Ruiz
Master biologie santé et Pharmacie filière internat, Université de Montpellier, France
teddy.andrieu@etu.umontpellier.fr
emma.boyer01@etu.umontpellier.fr
meriem.frik@etu.umontpellier.fr
doriane.ruiz@etu.umontpellier.fr

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org