

INITIATION À LA RÉPONSE ADAPTATIVE

(D.STERLIN)

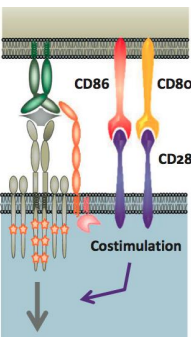
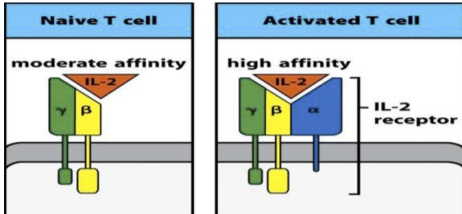
I. RAPPEL

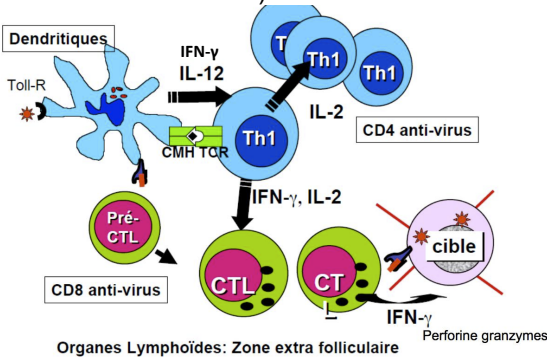
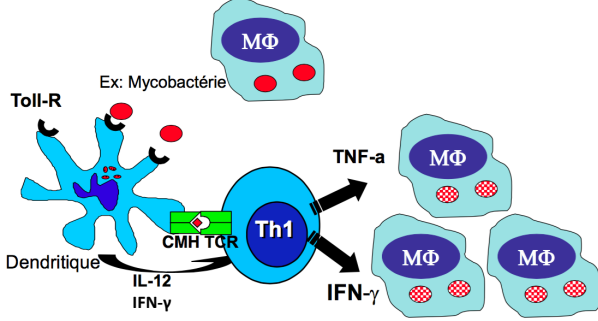
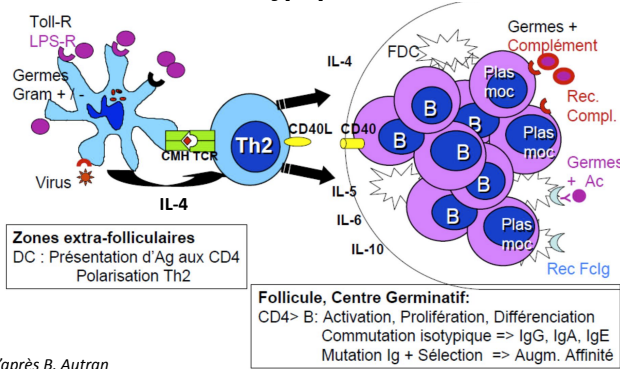
Réponses innée et adaptative		
Acteurs	Immunité innée Non spécifique, min/heures Lc cytotoxiques naturels : NK - Détruisent cellules infectées - Produisent IFN-γ Polynucléaires neutrophiles - Cellules phagocytaires - Activité bactéricide Cellules présentatrices d'antigène (CPA) - Cellules dendritiques (DC) - Macrophages	Immunité adaptative Spécifique, jours Lymphocytes T Reconnaissent l'Ag sur le CMH - CD4 : produisent des cytokines qui amplifient ou modulent les réponses immunes - CD8 : détruisent les cellules infectées Lymphocytes B Reconnaissent l'Ag natif - Produisent des anticorps - Cellule présentatrice d'Ag

II. MISE EN PLACE DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE

Cellules présentatrices d'antigène	
3 types	- Cellules dendritiques (DC). - Macrophages. - Lymphocytes B.
Caractéristiques	- Cellules sentinelles, captent les Ag qui passent. - Expriment le CMH II et des molécules de co-stimulation. • Expriment aussi le CMH I, comme toutes les autres cellules. - Seules les DC sont capables de stimuler les Lc T naïfs. - Sont le relais entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.
Mode d'action	- Les CPA sont localisées dans les tissus. - Elles sont les premières cellules à entrer en contact avec l'Ag. - Elles sont capables de capturer et d'apprêter (le présenter au sein du CMH) l'Ag. - Elles rejoignent les organes lymphoïdes secondaires : • <i>Encapsulés</i> : rate et ganglions. • <i>Non encapsulés</i> : tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). - Elles y rencontrent des lymphocytes T naïfs, notamment des CD4, qu'elles vont activer.
Dénomination	- DC immature quand elle est dans le tissu en attente d'un Ag. - DC devient mature après captation d'Ag, pendant sa migration.
Maturation DC	1. Reconnaissance de signaux de danger : • Via les PRR. • Signaux de danger : MAMPS et DAMPS. • Inflammation locale. 2. Capture de l'Ag : • Par endocytose, phagocytose ou pinocytose. 3. Migration et maturation des DC : • <i>Maturation</i> : changement de morphologie, perte de capacité de phagocytose, surexpression de molécules de co-stimulation et du complexe CMH-peptide. • <i>Migration</i> : expression de CCR7 , attire les DC qui ont capté d'Ag. 4. Activation des Lc T : • Dans la zone riche en Lc T naïfs des ganglions.

Présentation de l'Ag au CMH	- Lance le processus de maturation de la DC. - Les antigènes exogènes sont des grands peptides (15aa) qui sont présentés au CMH II. - Les antigènes endogènes sont des petits peptides (9aa) qui sont présentés au CMH I.
-----------------------------	---

Activation des Lc T naïfs par les DCs	
Parcours	- Les Lc T naïfs font en permanence des allé-retours entre les organes lymphoïdes secondaires et le sang. - Passent à travers les veinules à haut endothélium (HEV High Endothelial Venules) des ganglions pour y entrer.
Activation en 3 étapes	1. Reconnaissance spécifique de l'Ag avec TCR. 2. Molécules de co-stimulation => prolifération. 3. Cytokines => prolifération et différenciation.
Speed dating des DC et Lc T	- Interactions brèves DC-LcT : reconnaissance de l'Ag ou non. - Interactions CMH-peptide-TCR : • Si CMH II => interaction avec Lc T CD4. • Si CMH I => interaction avec LcT CD8. - Rôle du CD4 ou CD8 : stabilisateur.
Signal 1 Reconnaissance spécifique	- Le CMH-peptide s'emboîte avec le TCR du Lc T naïf. - Interaction CMH-peptide-TCR prolongée et de forte intensité. - Formation de la synapse immunologique au niveau du TCR : • regroupement localisé de molécules d'adhésion et de co-stimulation, • indispensables à l'activation des Lc T.
Signal 2 Molécules de co-stimulation	- Indispensables à l'activation complète du Lc T naïf. - Molécules au centre de la synapse. - CD28 et CD40L sur LcT. - CD80/CD86 et CD40 sur DC. - Sans CD28 : anergie. - <u>Activation de voies de signalisation => mTOR.</u> • Pour <i>mammalian Target Of Rapamycin</i>. • Régulateur du métabolisme et de la survie. - <u>Survie et prolifération cellulaire :</u> • Expression des gènes du cycle cellulaire. • Expression de l'IL2 et de l'IL2-R (sur LcT). 
Signal 3 Cytokines	- Action autocrine d'IL2 = prolifération cellulaire / expansion clonale. - L'activation du Lc T induit l'expression du récepteur de haute affinité à l'IL2. - Récepteur à l'IL2 composé de 3 chaînes polypeptidiques : • Chaînes β (CD122) et γ. • Chaîne IL2-Rα (CD25). - Le Lymphocyte T activé est capable de bien répondre à l'IL2.
IL2-R	

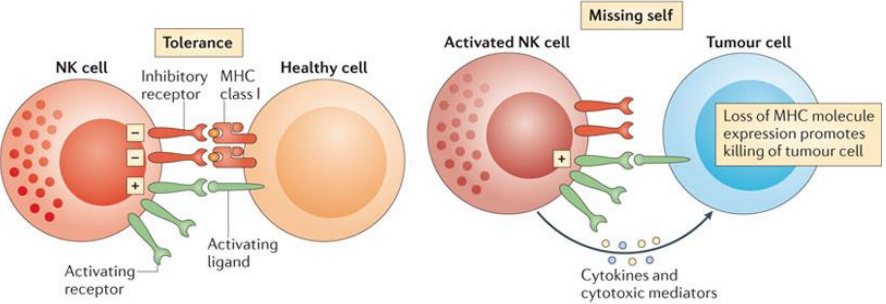
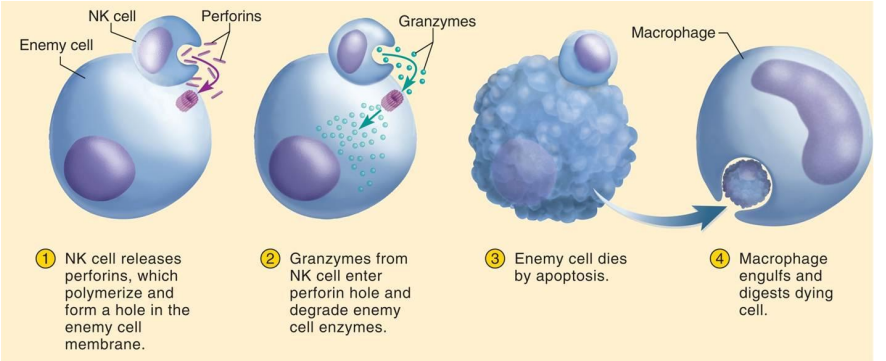
Lc T CD4 Th1	- Dans les ganglions ou dans les tissus. - Induction de la réponse T CD8 cytotoxique. • Sécrétion d'IFN-γ et d'IL-2 active les Lc T CD8 => réponse cytotoxique (cellules infectées ou lésées.)...  - Défense contre les bactéries intracellulaire. • Sécrétion d'IFN-γ et de TNF-α active les macrophages et permet la destruction des bactéries endocytées. 
Lc T CD4 Th2	- Dans les ganglions : • Au niveau du centre germinatif (follicule) : à proximité des Lc B. - Induction de la réponse B humorale : • CD40L à sa surface : communique le mieux avec Lc B (CD40). ▸ Pour son activation en plasmocyte, un Lc B doit avoir rencontré une cellule dendritique (CPA) et un lymphocyte Th2. • Sécrète des cytokines favorables au lymphocyte B. ▸ Accumulation de mutations par ces-derniers => maturation d'affinité. ▸ Commutation isotypique.  <i>D'après B. Autran</i>
Lc T CD4 Th17	- Induction de la réponse inflammatoire : • Activation de la sécrétion des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes. • Activation de la production de peptides microbicides par les cellules épithéliales (intestins+++). • Activation des neutrophiles qui s'attaquent aux bactéries extra-cellulaires et aux champignons.

Lc T CD4 Th17	IL-6 TGF-β APC Th17 IL-17 IL-22 Cellules épithéliales Hépatocytes Protéines microbicides, chimiokines Réponse inflammatoire aigüe Neutrophiles Fungi Bactéries extracellulaires
Plasticité des Lc T CD4	- La polarisation d'un Lc T CD4 n'est pas figée : « repolarisation » possible. - Adaptation à l'environnement. - Il existe des profils intermédiaires.
Mode <i>lagom</i>	- Fait référence au mode de vie des suédois : <i>not too little, not too much, just right</i>. - L'activation des lymphocytes T doit être contrôlée de façon à ce que la réponse produite soit proportionnelle au pathogène. - Expression de molécules inhibitrices à la surface des Lc T = checkpoints immunitaires : • PD-1 (<i>Programmed Cell Death-1</i>). • CTLA-4 (<i>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen</i>). • TIM3 (<i>T-cell Immunoglobulin domain and Mucin domain 3</i>). - Ligands sur les cellules cibles ou CPA. - Rôle de régulation de la réponse T.
Contraction clonale	- Contraction clonale = avec la disparition de l'Ag; mort d'environ 90% des Lc T effecteurs. • Apoptose passive (<i>carence en IL-2, élimination de l'Ag, CTLA-4</i>). • Apoptose active (AICD : <i>Activated-Induced Cell Death</i>). - Mémoire T = 10% restants des Lc t effecteurs.
Petit résumé	- Un lymphocyte T naïf : • Nécessite 3 signaux pour être activé. • Après interaction avec l'Ag, exprime des molécules de co-stimulation. • Prolifère sous l'action de l'IL-2. - Activation des Lc T naïfs par les cellules dendritiques : • Signal 1 = spécificité et sélection clonale. • Signal 2 = costimulation et prolifération. • Signal 3 = cytokines, expansion clonale et différenciation. - La différenciation des Lc T CD4 naïfs en Lc T effecteurs de profil Th1, Th2, Th17 : • Dépend des cytokines présentes dans l'environnement. • Implique des facteurs de transcription spécifiques à chaque profil. • Est adaptée au type de pathogène à éliminer. • Leur confère un profil de « signature » cytokinique particulier.

III. RÉPONSE CELLULAIRE CYTOTOXIQUE

Réponse cellulaire cytotoxique	
Cytotoxicité...	- ...À médiation cellulaire = destruction d'une cellule cible par une cellule immunocompétente.

2 étapes	1. Reconnaissance de la cible : - Restreinte par le CMH et spécifique à l'antigène. ► Lymphocyte cytotoxique T CD8+ - Non-restreinte par le CMH (mais quand même contrôlée par le CMH) : ► Non spécifique de l'Ag : Lymphocyte NK. ► Spécifique de l'Ag : Lymphocyte NK + anticorps. 2. Cytolyse : - Lyse membranaire et fragmentation nucléaire ou apoptose.
Rôle CMH dans cytotoxicité	- CMH-I = exprimé sur toutes les cellules de l'organisme. - Double rôle : • Activation des Lc T CD8 (présentation de l'Ag au TCR). • Inhibition des Lc NK (interaction avec les KIR pour Killer-cell Immunoglobuline-like Receptor) pour empêcher destruction des cellules du soi.

Cytotoxicité des Lc NK	
Cellule NK	- Immunité innée. - Granules cytotoxiques. - KIR qui lie le CMH-I des autres cellules (pas de TCR). - Récepteurs aux Ig (CD16). - Sécrètent de l'IFN-γ. - Activés par l'IL-12.
Cytotoxicité	- Question d'équilibre : • En l'absence de CMH-I => activation des Lc NK. • Diminution de l'expression du CMH-I sur les cellules infectées et les cellules tumorales => perte des signaux d'inhibition de l'activité des Lc NK. • En cas de stress cellulaire => molécules activatrices des Lc NK malgré présence du CMH-I. 
Système perforine/granzyme	 - NK cell releases perforins, which polymerize and form a hole in the enemy cell membrane. - Granzymes from NK cell enter perforin hole and degrade enemy cell enzymes. - Enemy cell dies by apoptosis. - Macrophage engulfs and digests dying cell.
ADCC	ADCC = Antibody-Dependant Cell Cytotoxicity. - Indépendante du CMH et spécifique de l'Ag. - Lc NK possède des R au fragment Fc de l'Ac. - S'il rencontre de multiples Ac agrégés sur une cellule cible, il va lier cette partie Fc des Ac et libérer perforines et granzymes.

Cytotoxicité des Lc T CD8	
Différenciation	- Différenciation des Lc T CD8 naïfs en Lc T CD8 cytotoxiques (CTL). - Dans les organes lymphoïdes secondaires. - 2 partenaires : DC et Lc T CD4 Th1. - 3 signaux : • CMH-TCR. • Molécules de co-stimulation. • Cytokines. - Expansion clonale.
CMH	- Présentation antagonique croisée : une même cellule dendritique peut présenter un Ag via le CMH-I et le CMH-II.
Activation des Lc T DC8 naïfs	- Dans organes lymphoïdes secondaires. - Pareil que pour l'activation des Lc T CD4. - SAUF : • Signal 3 : IFN-γ et IL-2 par un Lc T CD4 Th1 (et pas DC). ▸ Permet différenciation terminale en CTL avec maturation des granules cytotoxiques, synthèse des perforées et granzymes, et excrétion de certains récepteurs de mort. - Va permettre aussi migration des CTL vers les tissus.
Fonction cytotoxique des Lc T DC8	- 2 grands moyens concomitants de provoquer mort cellulaire : • Voie des récepteurs de mort (Fas-L, R-TNF, R-TRAIL) • Voie perforées / granzymes.
Cytotoxicité	6a. Mort de la cellule cible 6b. Recyclage du CTL 5. Exocytose des granules 4. costimulation 3. Renforcement de l'adhésion 1. Contact initial 2. Engagement du TCR
« Serial killers »	- Passent d'une cellule à l'autre.
Cinétique des réponses cytotoxiques	Production of IFN-α, IFN-β, TNF-α, and IL-12 NK-cell-mediated killing of infected cells T-cell-mediated killing of infected cells Virus titer Time after viral infection (days)

Contraction clonale	- Contraction clonale = avec la disparition de l'Ag; mort d'environ 90% des Lc T effecteurs. • Apoptose passive (<i>carence en Il-2, élimination de l'Ag, CTLA-4</i>). • Apoptose active (AICD : <i>Activated-Induced Cell Death</i>). - Mémoire T = 10% restants des Lc t effecteurs.
Importance des réponses cytotoxiques	- Immunité anti-virale : • Élimination du virus +++ • Contrôle de sa réplication (EBV, CMV). • Échappement du virus / infection chronique (VIH, HBV). - Immunité anti-tumorale : • Cellules tumorales présentent des protéines mutées ou anormalement exprimées (ex: protéines de la vie embryonnaire). • Échappement des cellules tumorales qui expriment des récepteurs inhibiteurs.
Petit résumé	- Les cellules NK : • Sont des grands lymphocytes granuleux. • Peuvent exprimer des récepteurs aux Fc des IgG. • Sont activés par l'IL-12. - Les Lc T CD8 : • Reconnaittent l'Ag via le CMH-I. • Libèrent des granules perforines/granzymes. • Tuent plusieurs cellules à la suite (serial killer). • Sont activés par l'IL-2 et l'IFN-γ.