



## Immunologie fondamentale

L'Immunité Adaptative (spécifique):

Les mécanismes moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire

### I- Vue globale du système immunitaire

Concept de défense et Organisation du système Immunitaire,

Les molécules de reconnaissance de l'Antigène (Anticorps, BCR, TCR et CMH): structures, organisation génétique et diversité immunologique

### II- Immunité à médiation cellulaire

Développement des lymphocytes T et sélection : tolérance centrale.

Les cellules présentatrices de l'Ag

Apprêtement et présentation de l'Ag

Activation des lymphocytes T et formation des T effecteurs (Th1, Th2, CTL)

Fonctions effectrices des lymphocytes T (Th1, Th2, CTL)

### III- Immunité humorale

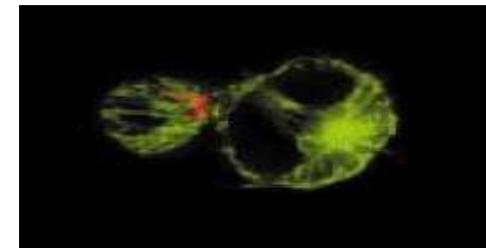
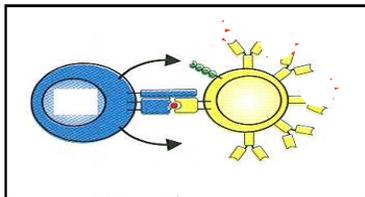
Développement des lymphocytes B et sélection.

Activation des B par les Ag thymo-indépendants et par les Ag thymo-dépendants, maturation de la réponse immunitaire

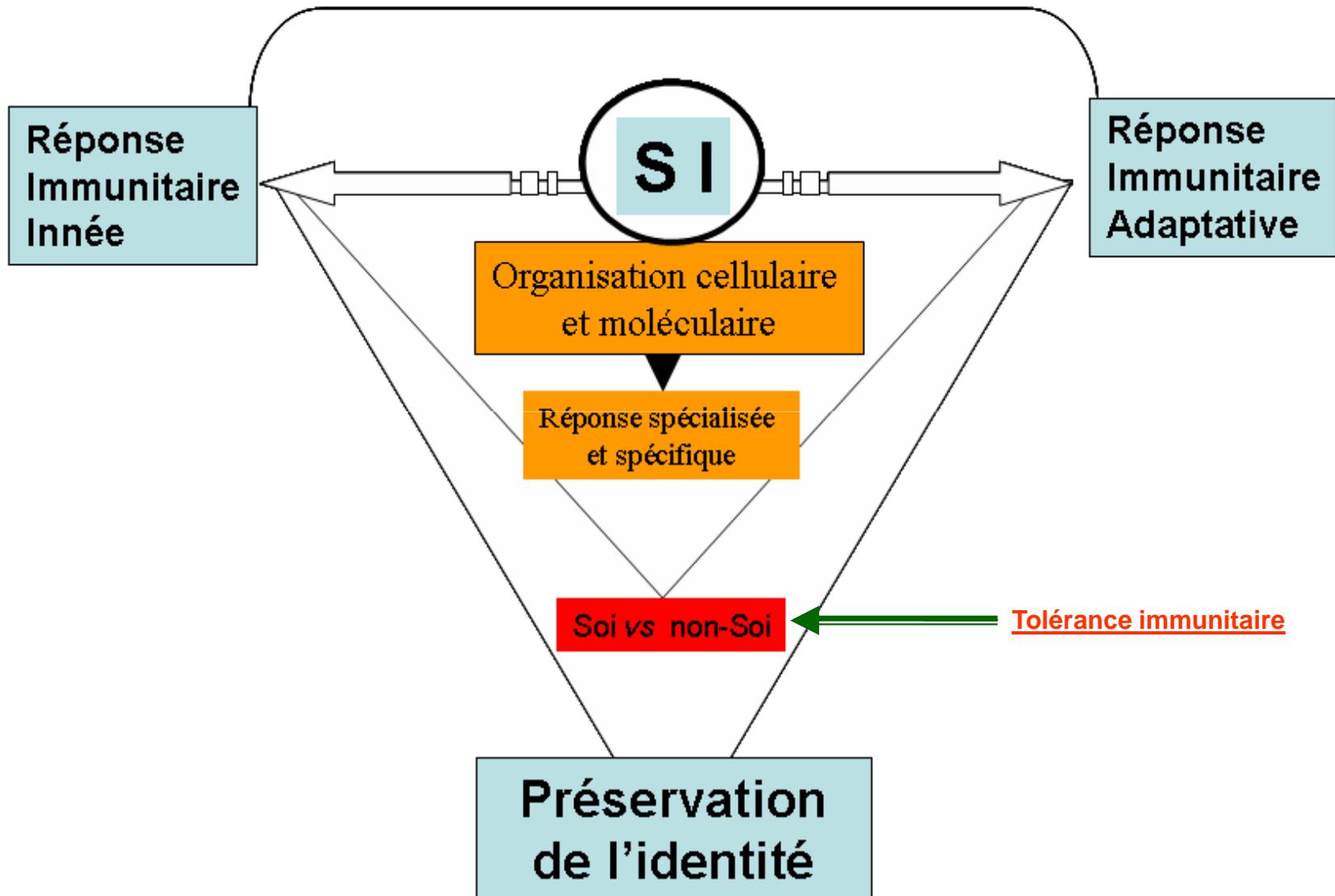
Fonctions des anticorps spécifiques

### IV- Mémoire immunologique et régulation de la réponse immunitaire

Caractéristiques des cellules mémoires, maintien de la mémoire, régulation intrinsèque, réseau idiotypique...



# Concept de défense immunitaire (schéma introductif)



# Organisation du système lymphoïde

**Organes lymphoïdes  
Centraux (**primaires**)**

Moelle osseuse

Thymus

Formation et éducation des  
T et B

Établissement de la tolérance  
centrale

**Organes lymphoïdes  
périphériques (**secondaires**)**

Ganglions

Rate

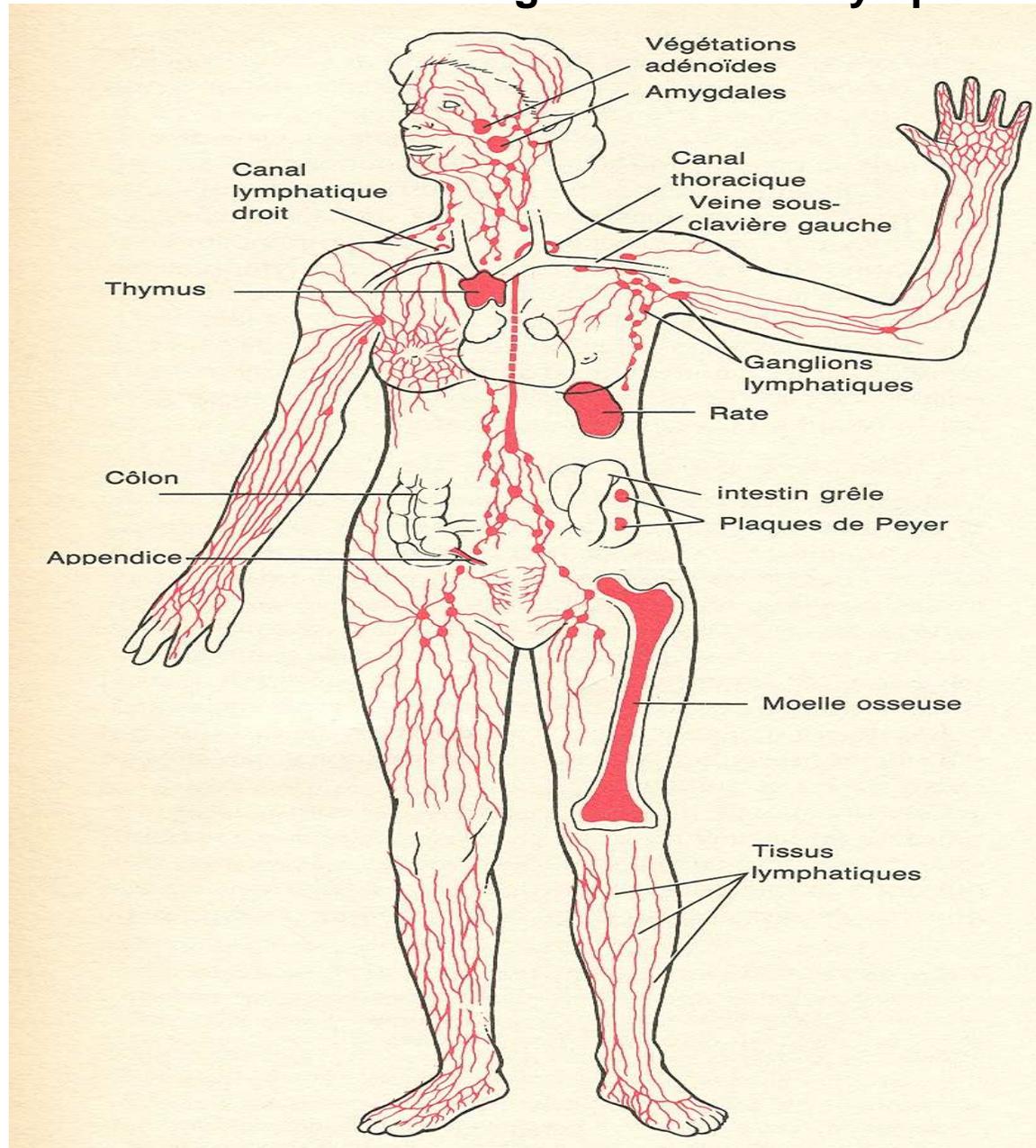
MALT

(mucosal associated lymphoid tissue)

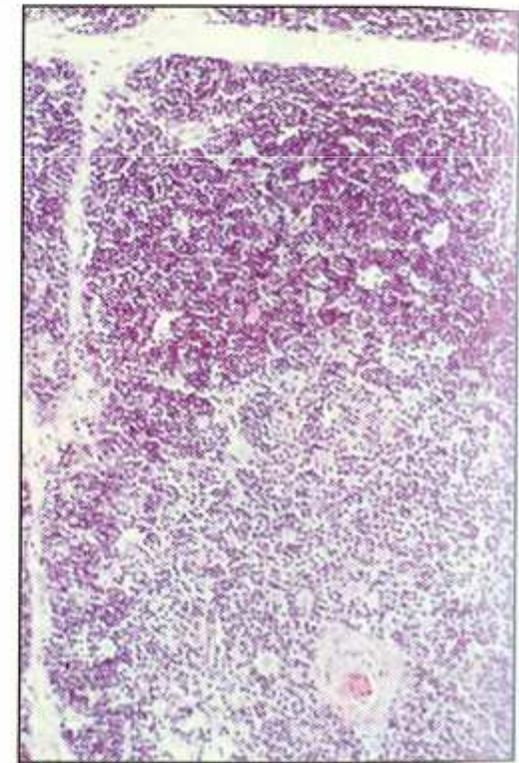
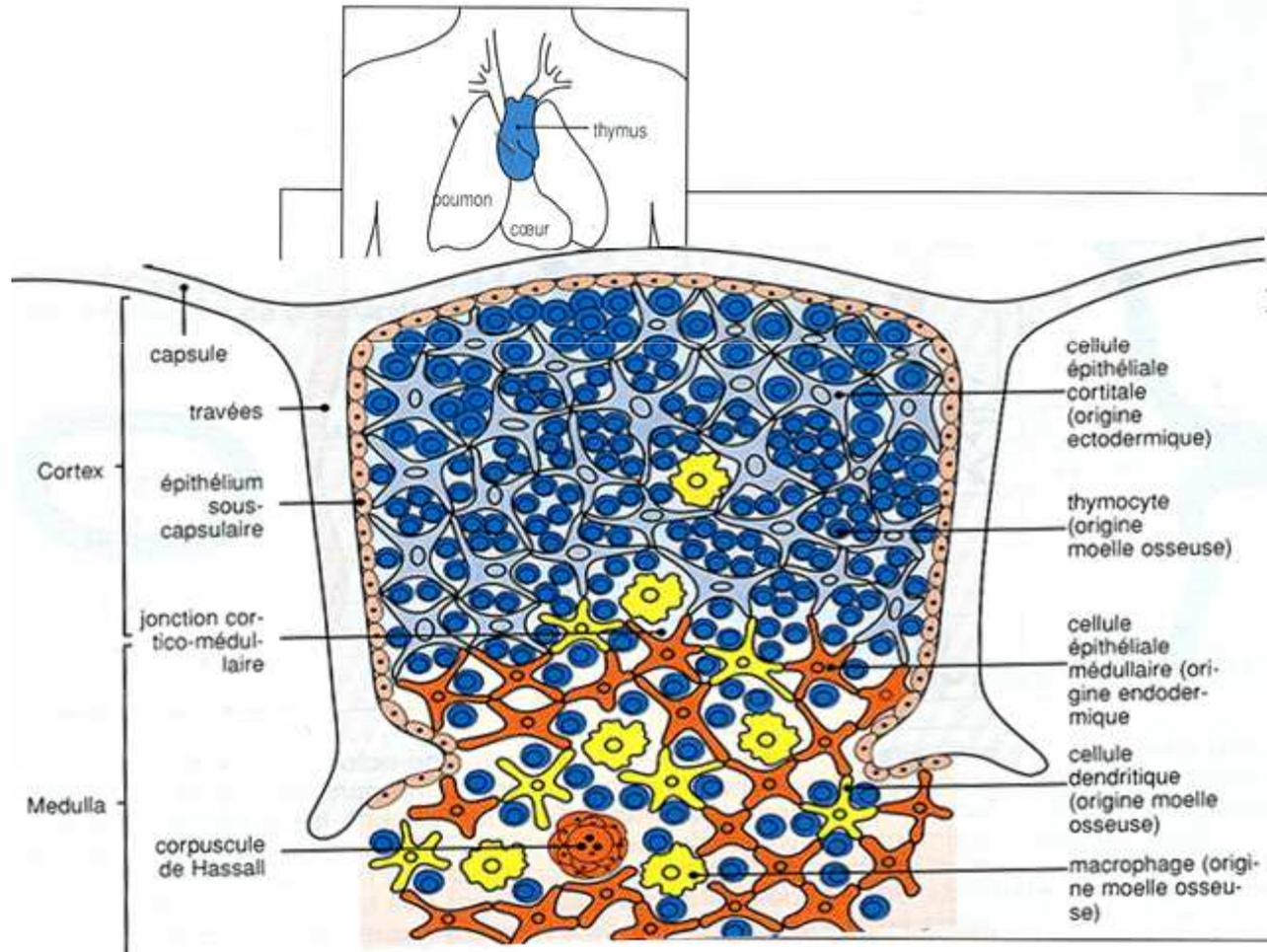
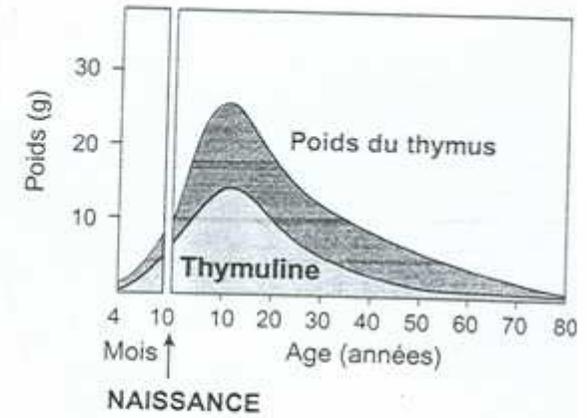
GALT, BALT, ...

Engagement de la R I  
Cellulaire et humorale

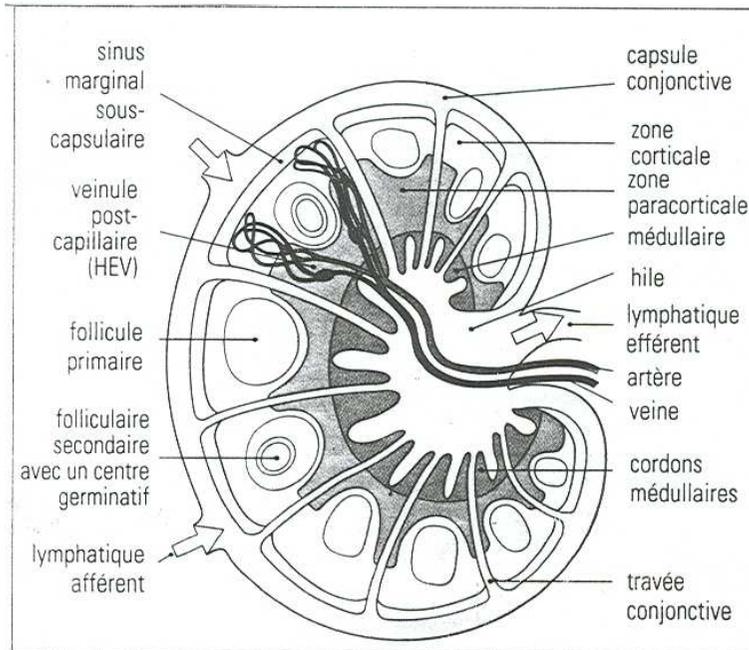
## Distribution des organes et tissus lymphoïdes



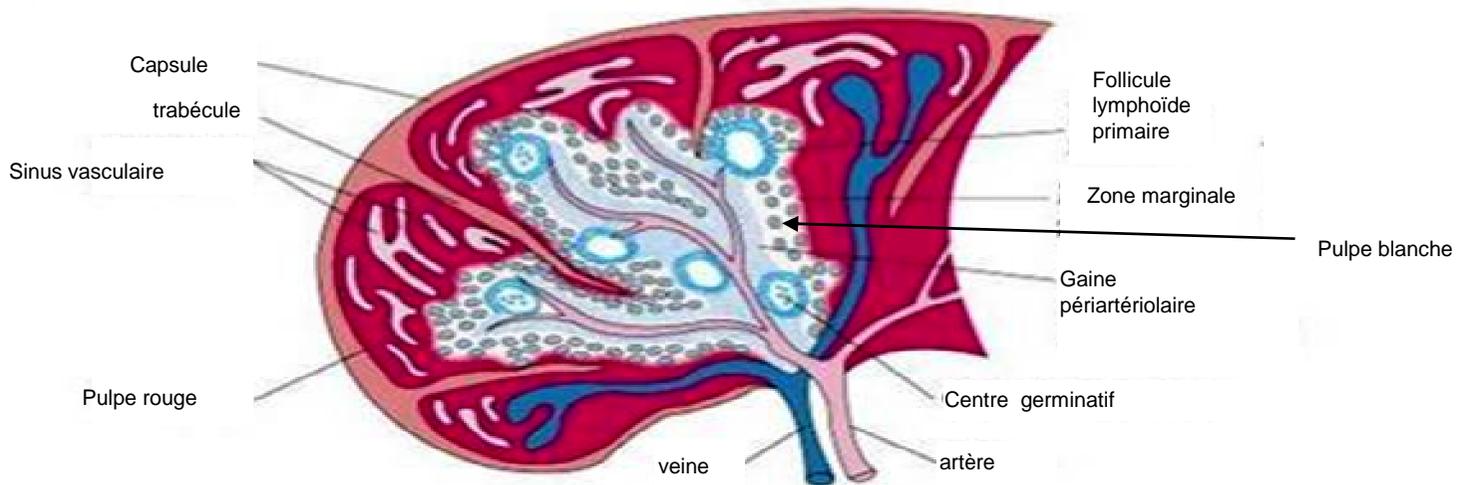
# Thymus



# Ganglion lymphatique

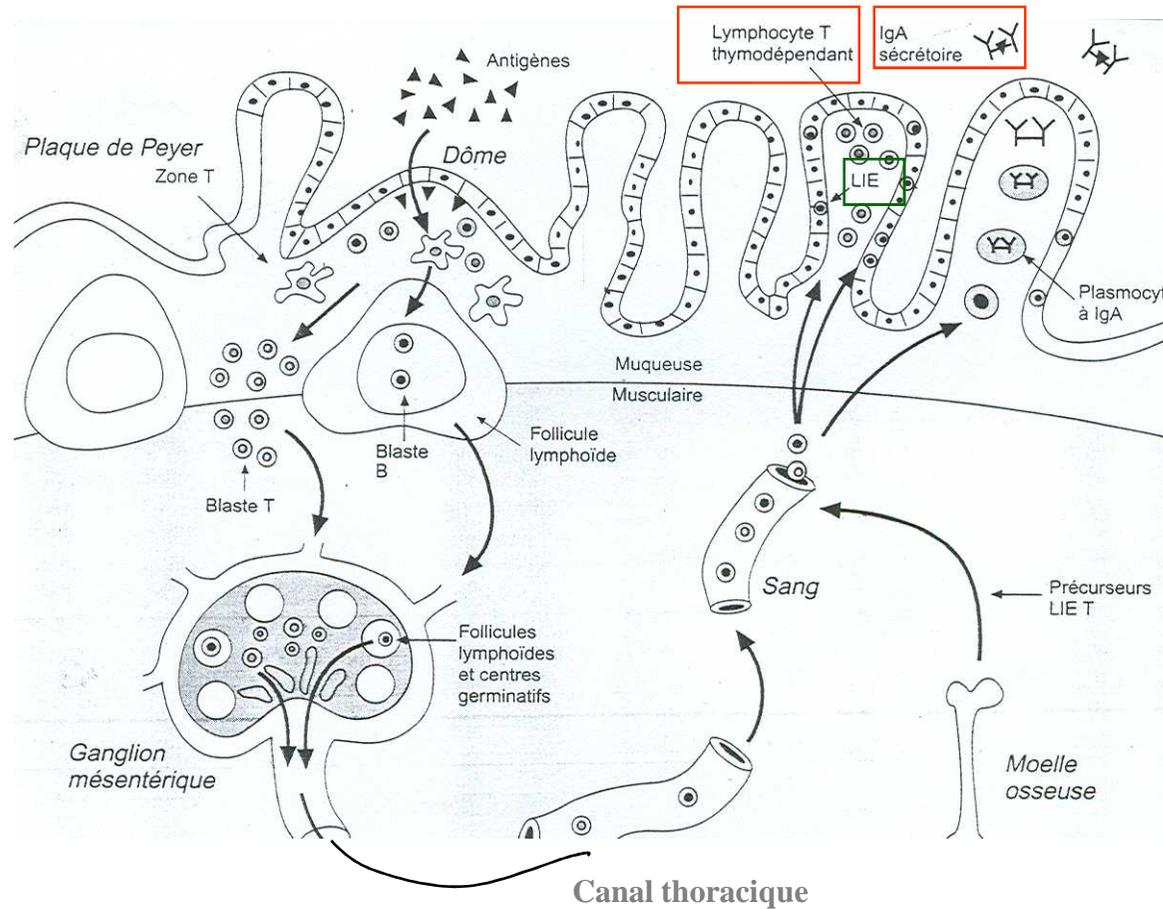


# Rate



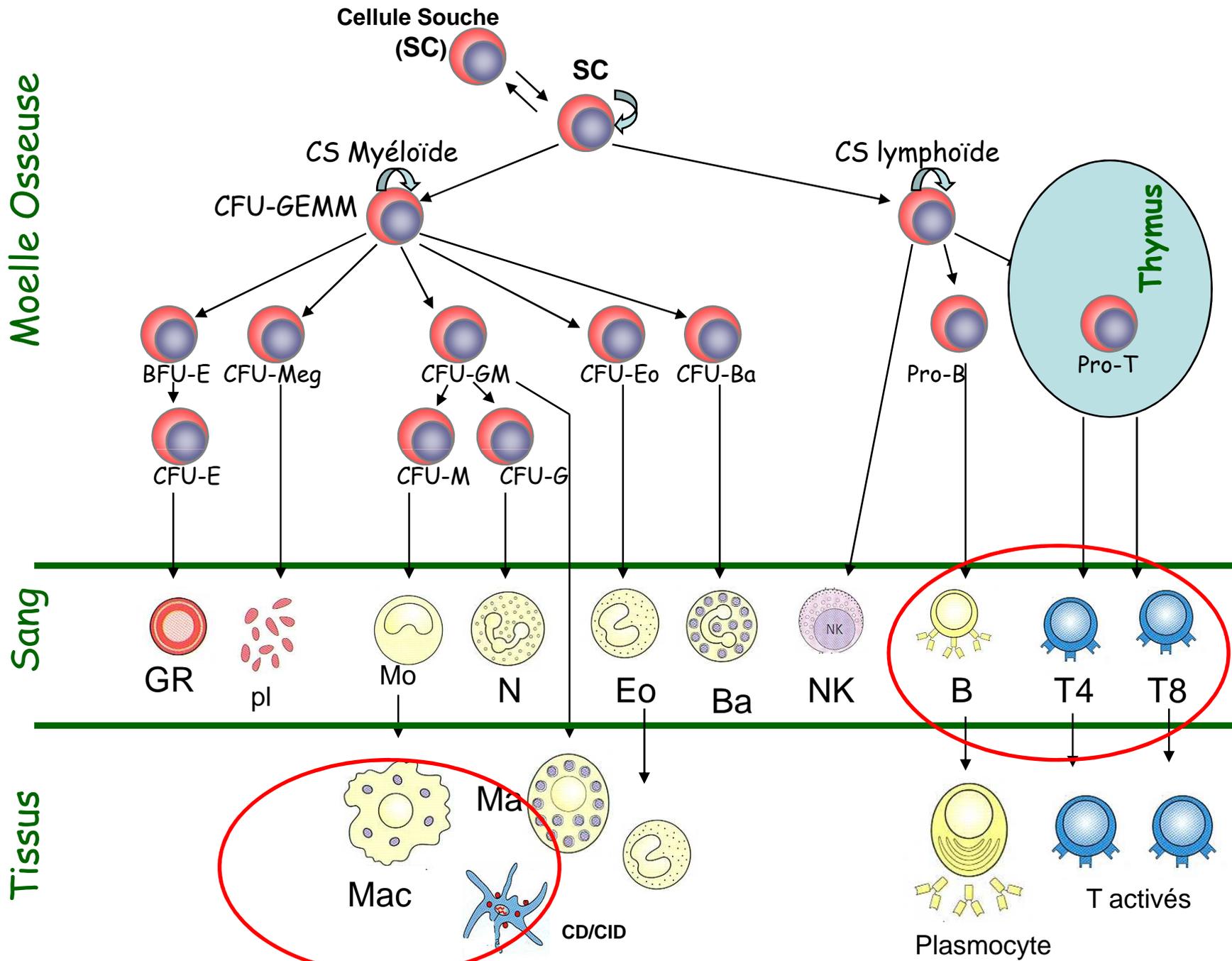
# Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

## Exemple d'Organisation du tissu lymphoïde associé à l'intestin ( GALT\*)

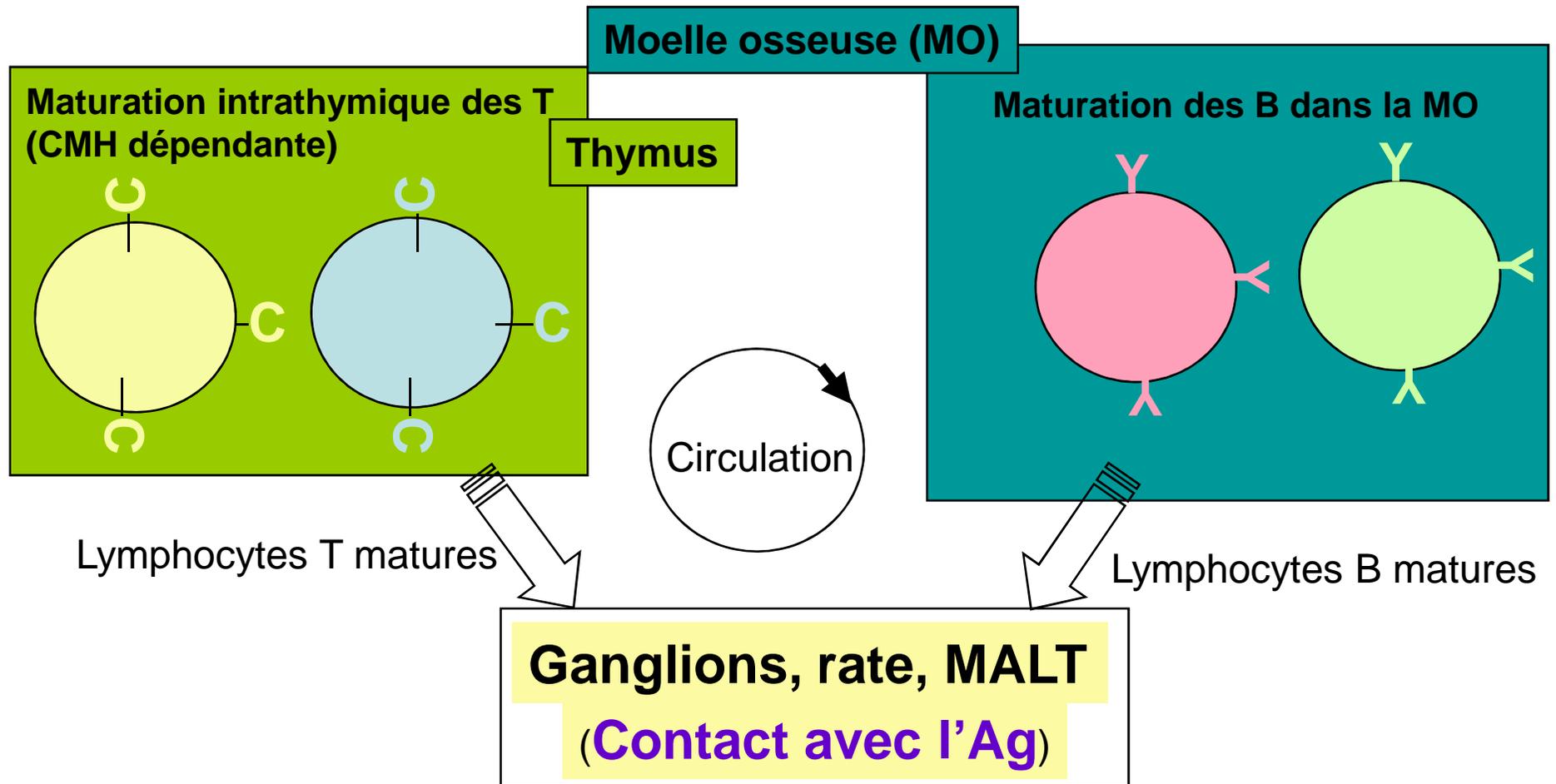


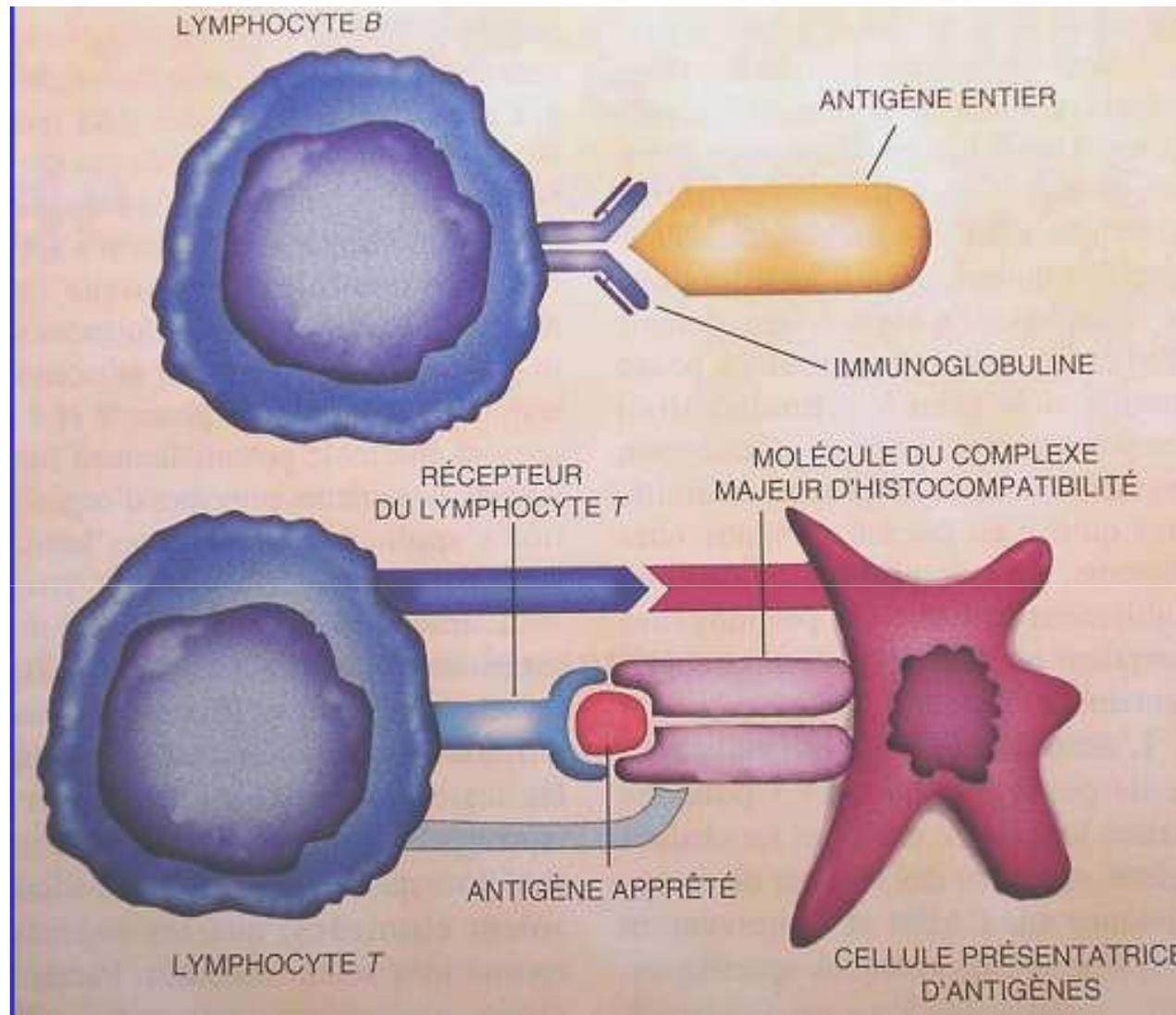
**\*Gut Associated Lymphoid Tissue**

# Les cellules du système Immunitaire: schéma simplifié de l'hématopoïèse



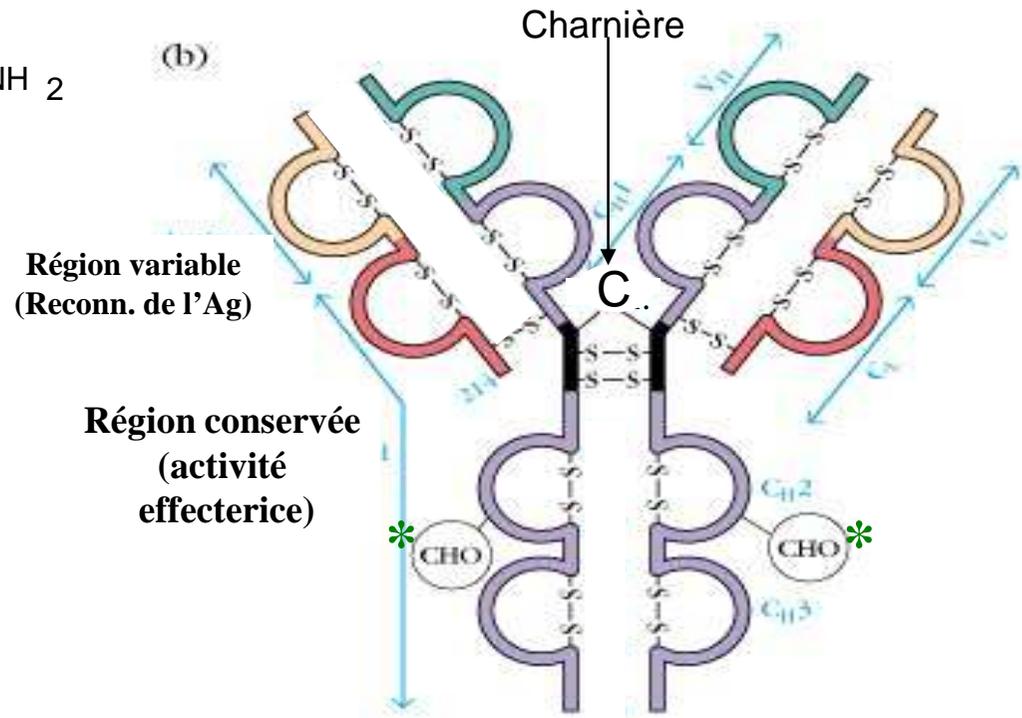
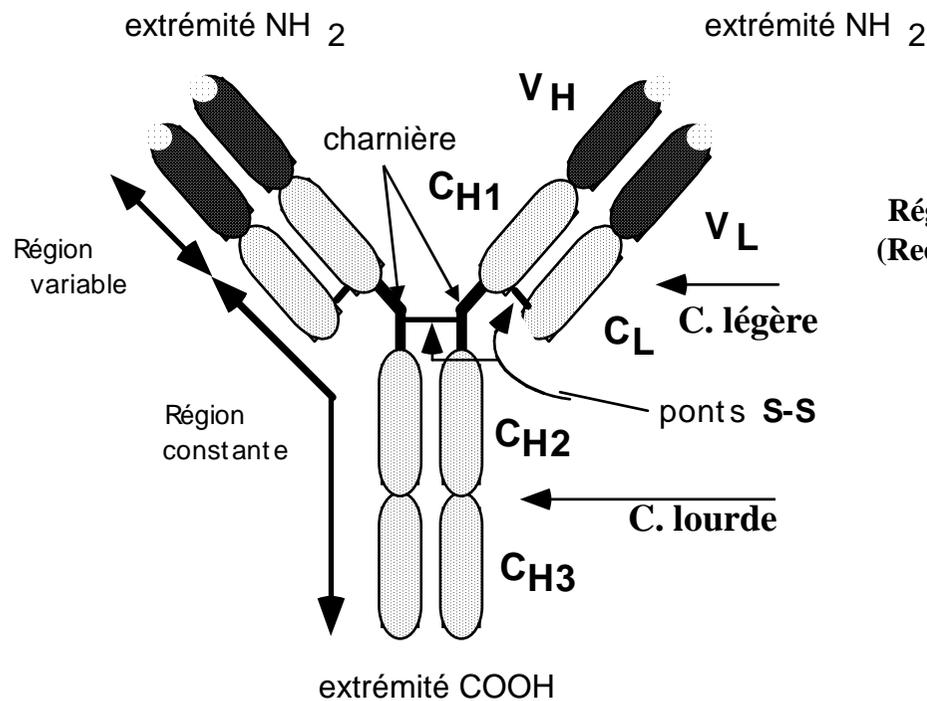
# Naissance, maturation et circulation des lymphocytes





## **- Les Anticorps (Immunoglobulines)**

## Structure de base d'une Ig (IgG)



**H:** heavy (lourde)

**L:** Light (légère)

**V:** domaines variables : variabilité d'un clone à un autre

**C:** identique dans une espèce (ou populations cellulaires)

\***4** protéines associés par des ponts S-S: **2L:2H**

\*Présence de Sucres

\*Symétrie  
\*Flexibilité

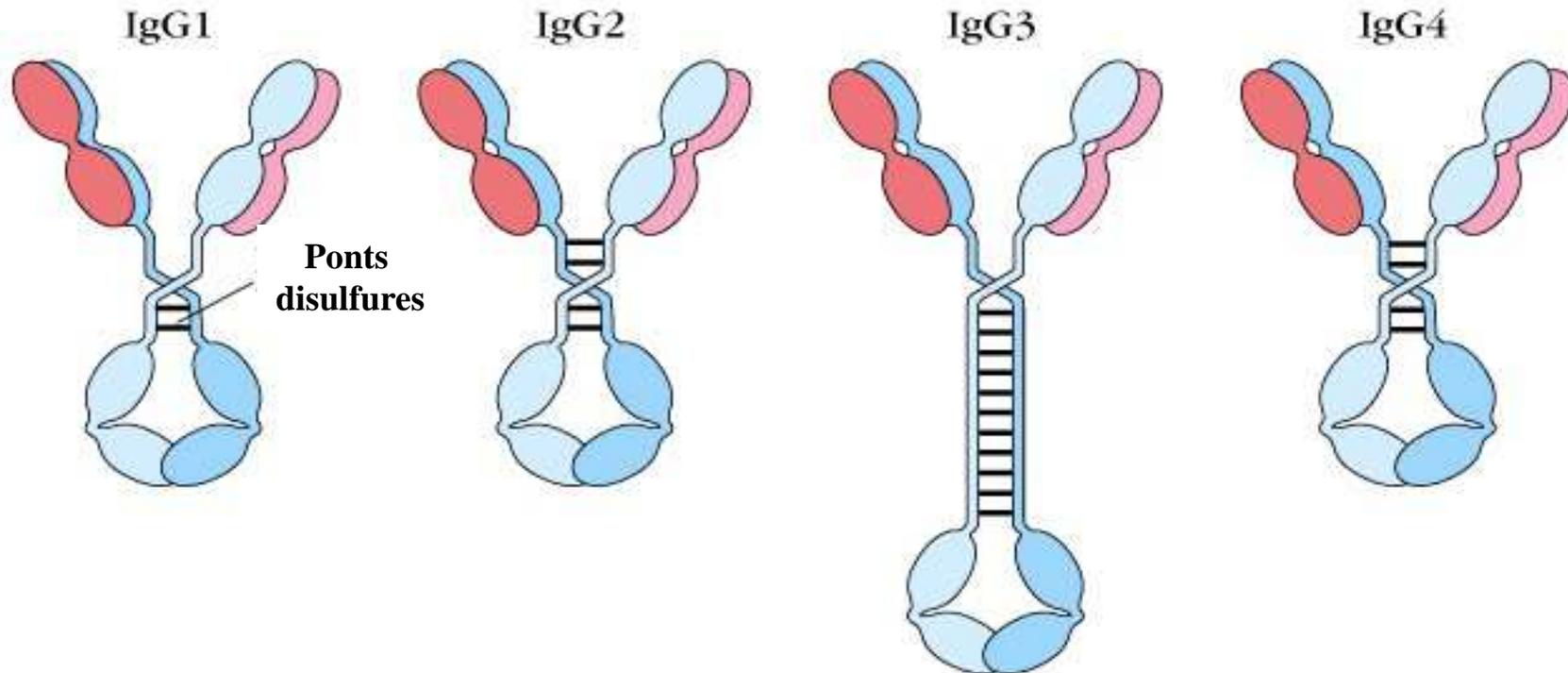
## Les différentes classes d'Ig

Classe d'Ig	Chaîne lourde	Chaîne légère
<b>IgG</b> <b>4 sous classes</b>	$\gamma$ 3 c <sub>PM <math>\approx</math> 50 000</sub> 1 v	$\kappa$ ou $\lambda$  PM $\approx$ 25000
<b>IgM</b>	$\mu$ 4 c <sub>PM <math>\approx</math> 65 000</sub> 1 v	
IgA (2 sous classes)	$\alpha$ 3 c <sub>PM <math>\approx</math> 55 000</sub> 1 v	
<b>IgE</b>	$\epsilon$ 4 c <sub>PM <math>\approx</math> 70 000</sub> 1 v	
IgD	$\delta$ 3 c <sub>PM <math>\approx</math> 68 000</sub> 1 v	

## Quelques caractéristiques et propriétés des Ig

Immunoglobuline	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
- chaîne lourde	$\mu$	$\delta$	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	<u><math>\alpha 1</math></u>	<u><math>\alpha 2</math></u>	$\epsilon$
- nbre de sous-unités (H <sub>2</sub> L <sub>2</sub> )	5	1	1	1	1	1	1 ou 2		1
- masse moléculaire (kDa)	970	184	146	146	165	146	160		188

## Les 4 sous classes des IgG



**Valence : 2**

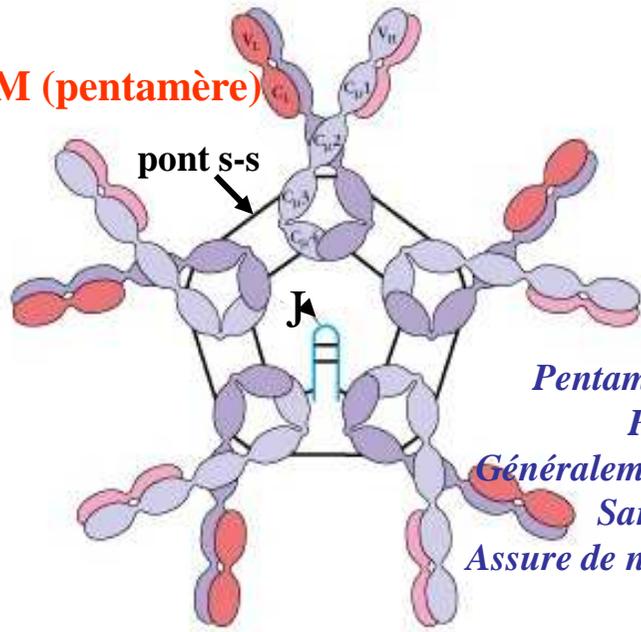
**75% des Ig (13g/l)**

**Monomères  
Stables**

**Sang, lymphe, tissus  
Transmises au nouveau-né**

**Assurent plusieurs fonctions**

### IgM (pentamère)



*Pentamères: valence 10*  
*Peu stables*  
*Généralement de faible affinité*  
*Sang et lymphe*  
*Assure de nombreuses fonctions*

### IgA Dimérique

*(forme sécrétoire)*

Pièce  
sécrétoire

Charnière

Chaîne  
J

*- Monomère, dimère, et  
formes sécrétoires*

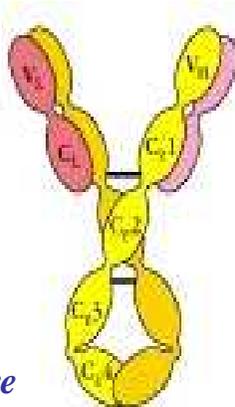
*- Forme sécrétoire stable*

*- Sang*

*muqueuses  
et sécrétions*

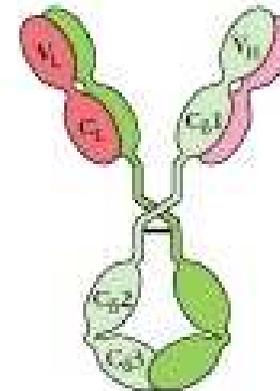
*(bille, salive, larmes, mucus)*

### IgE



*- Monomère*  
*- Thermosensible*  
*- Tissulaire (à l'état de trace dans le sang)*  
*- Nombreuses fonctions*

### IgD



*< 1% des Ig sériques*

*Très sensible au protéolyse*  
*Tendance à se dégrader spontanément*  
*Associée aux membranes des cellules B*

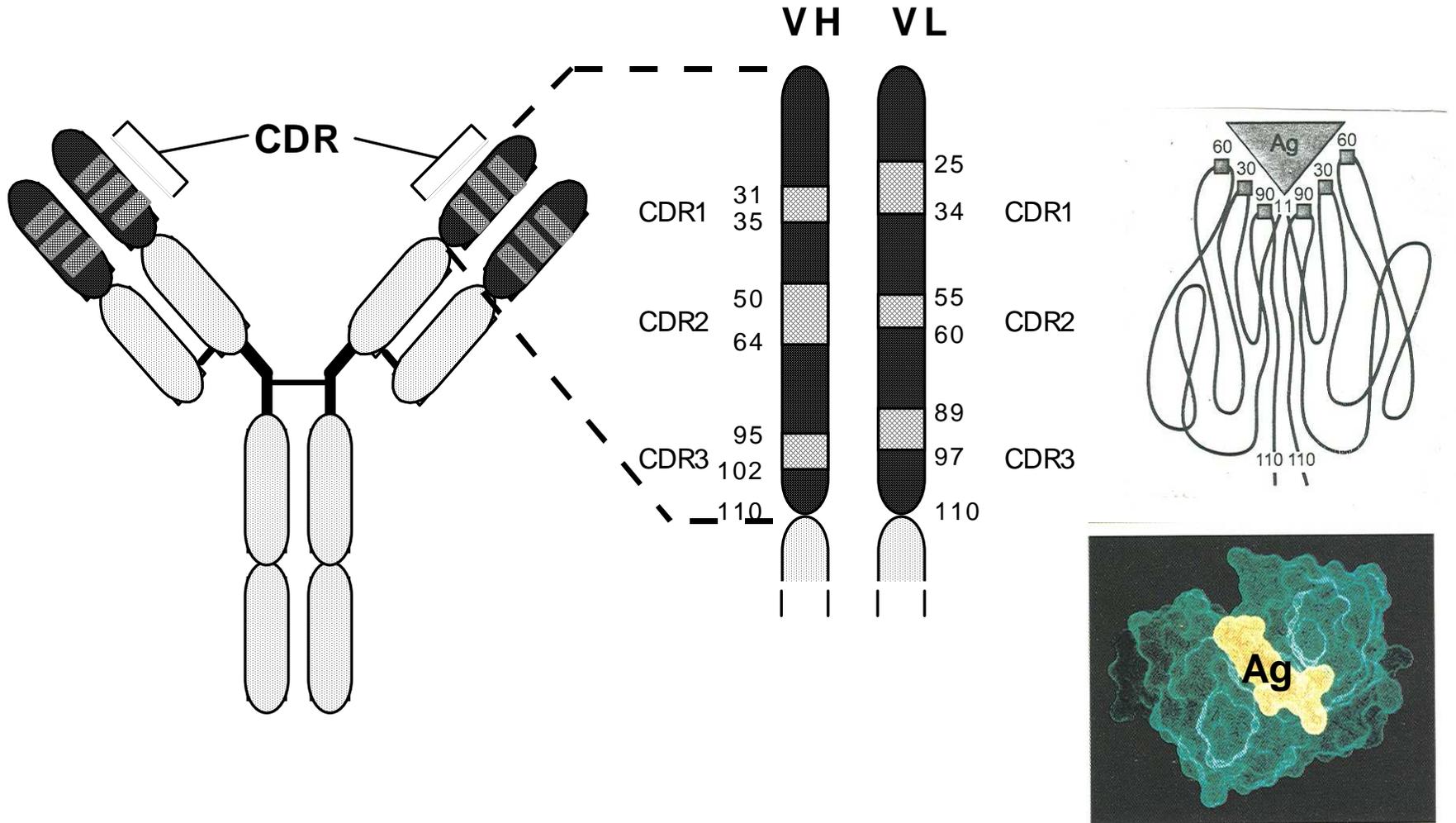
## Quelques caractéristiques et propriétés des Ig

Immunoglobuline	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
- chaîne lourde	$\mu$	$\delta$	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	<u><math>\alpha 1</math></u>	<u><math>\alpha 2</math></u>	$\epsilon$
- nbre de sous-unités (H <sub>2</sub> L <sub>2</sub> )	5	1	1	1	1	1	1 ou 2		1
- masse moléculaire (kDa)	970	184	146	146	165	146	160		188
- oligosaccharides (%)	12	10	2				10		12
- Valences pour la liaison à l'Ag	10	2	2				2 ou 4		2
- concentration plasmatique (g/l)	1,5 (0,55 à 3,5)	0,03 (0,02 à 0,05)	9 (4 à 10)	3 (0,6 à 6)	1 (0,18 à 0,8)	0,5 (0 à 1,6)	2 (0,7 à 3,8)	0,5 (0,1 à 1,4)	0,0001 (0 à 0,001)

# Structure du site anticorps (Site de reconnaissance de l'Ag)

( = paratope)

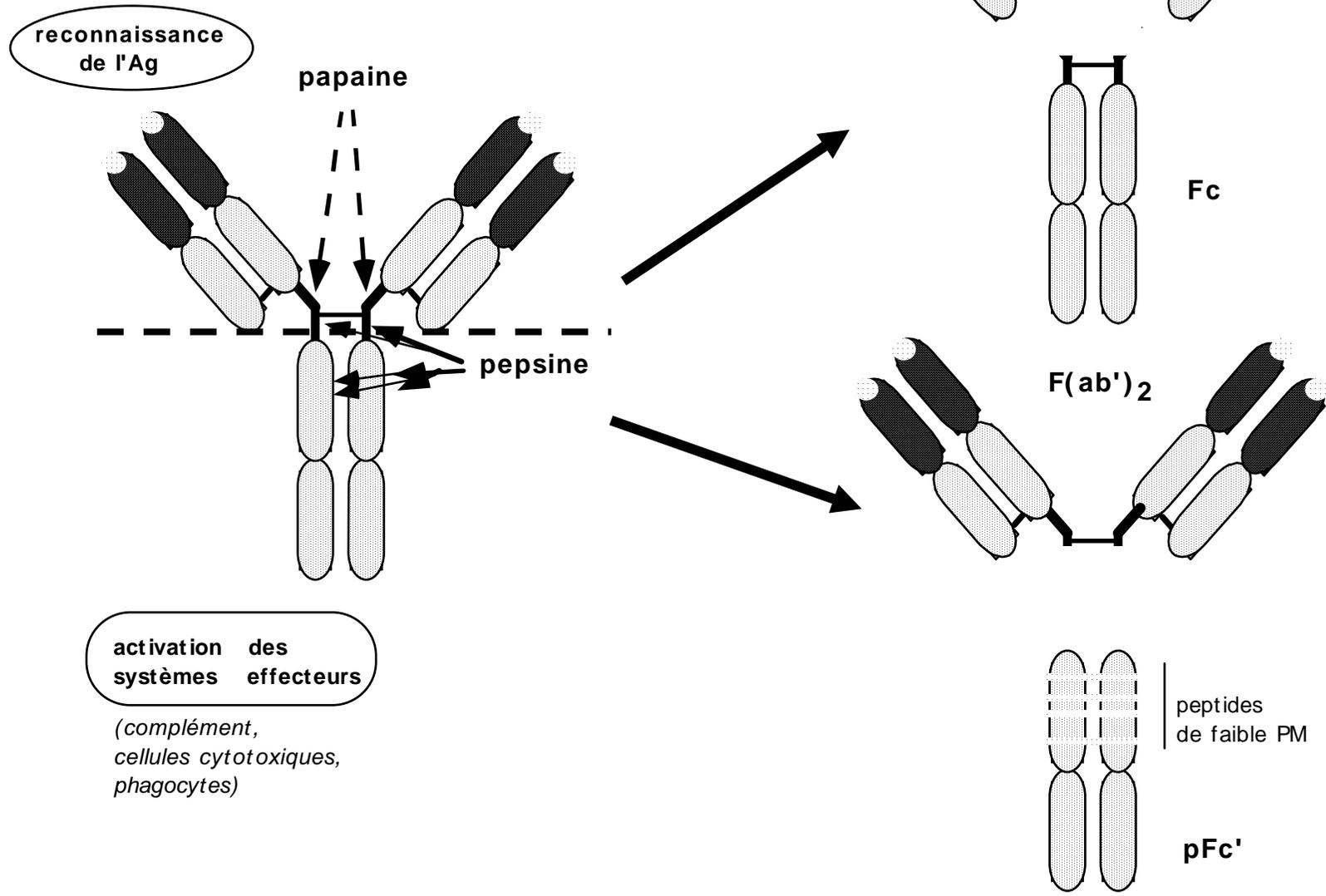
régions déterminant la complémentarité (CDR)



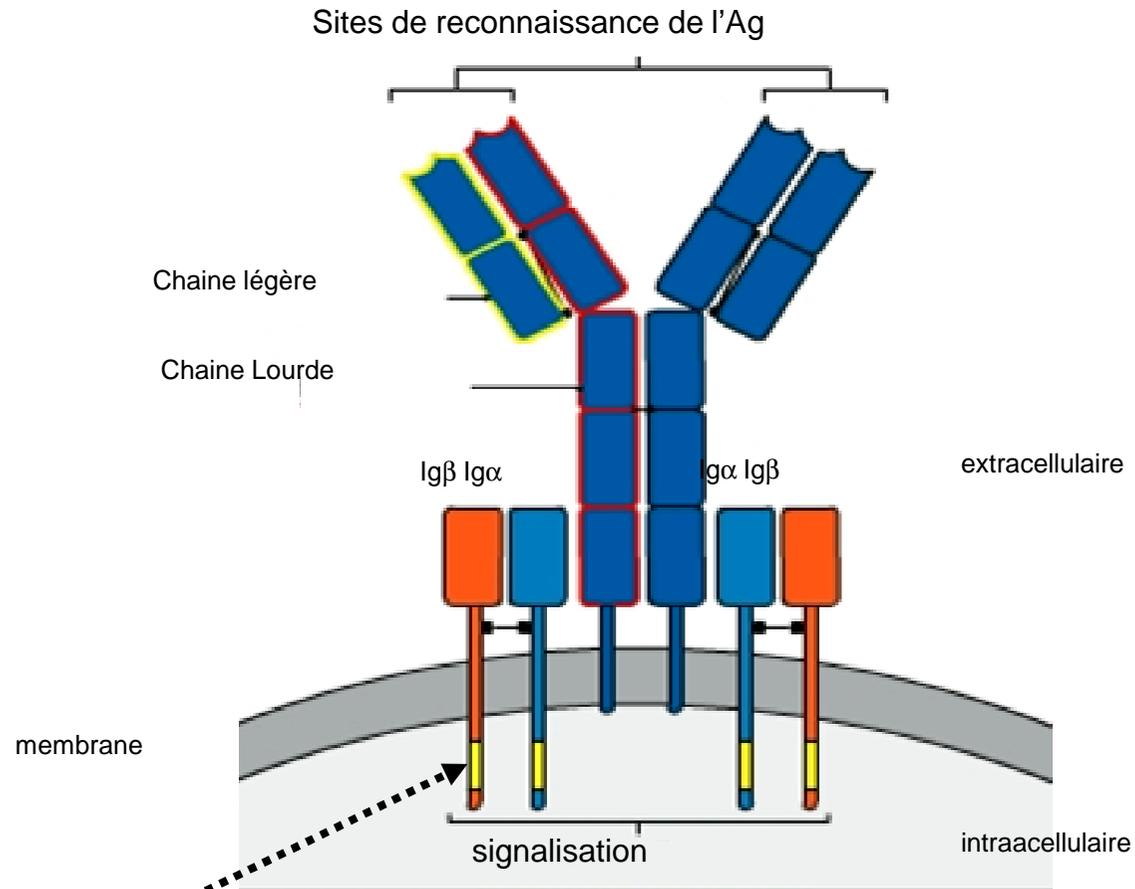
**Notions d'épitope , de paratope et de la réaction Ag-Ac**

# Dualité fonctionnelle des anticorps

## Identification des régions Fc et Fab



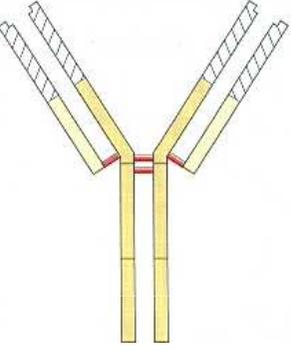
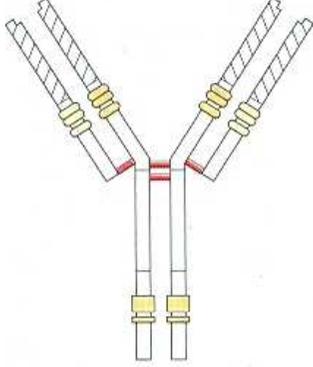
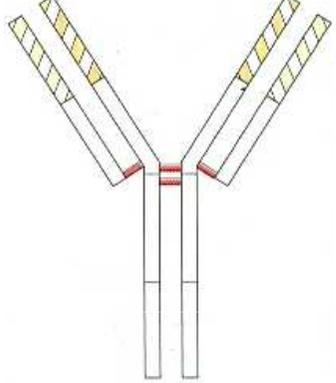
# BCR: Récepteur des lymphocytes B



**ITAM**

(Immune Receptor Tyrosine-based Activation Motif)

# Hétérogénéité des immunoglobulines (variations antigéniques)

variation isotypique	variation allotypique	variation idiotypique
		
<p><b>Les isotypes</b> correspondent aux déterminants antigéniques des Ig présents chez tous les individus d'une même espèce. Ils sont présents au niveau des parties constantes des chaînes lourdes et des chaînes légères. Ils permettent de définir les classes et sous-classes d'Ig.</p>	<p><b>Les allotypes</b> sont caractéristiques d'un groupe d'individus au sein d'une même espèce et sont transmis héréditairement. Ils correspondent à des déterminants antigéniques portés par les parties constantes des chaînes lourdes et légères.</p>	<p><b>Les idiotypes</b> sont spécifiques d'un individu. Ils sont spécifiques à un anticorps donné dirigé contre un antigène donné. Les motifs idiotypiques se trouvent au niveau des régions variables, soit au niveau du site anticorps soit à sa proximité</p>

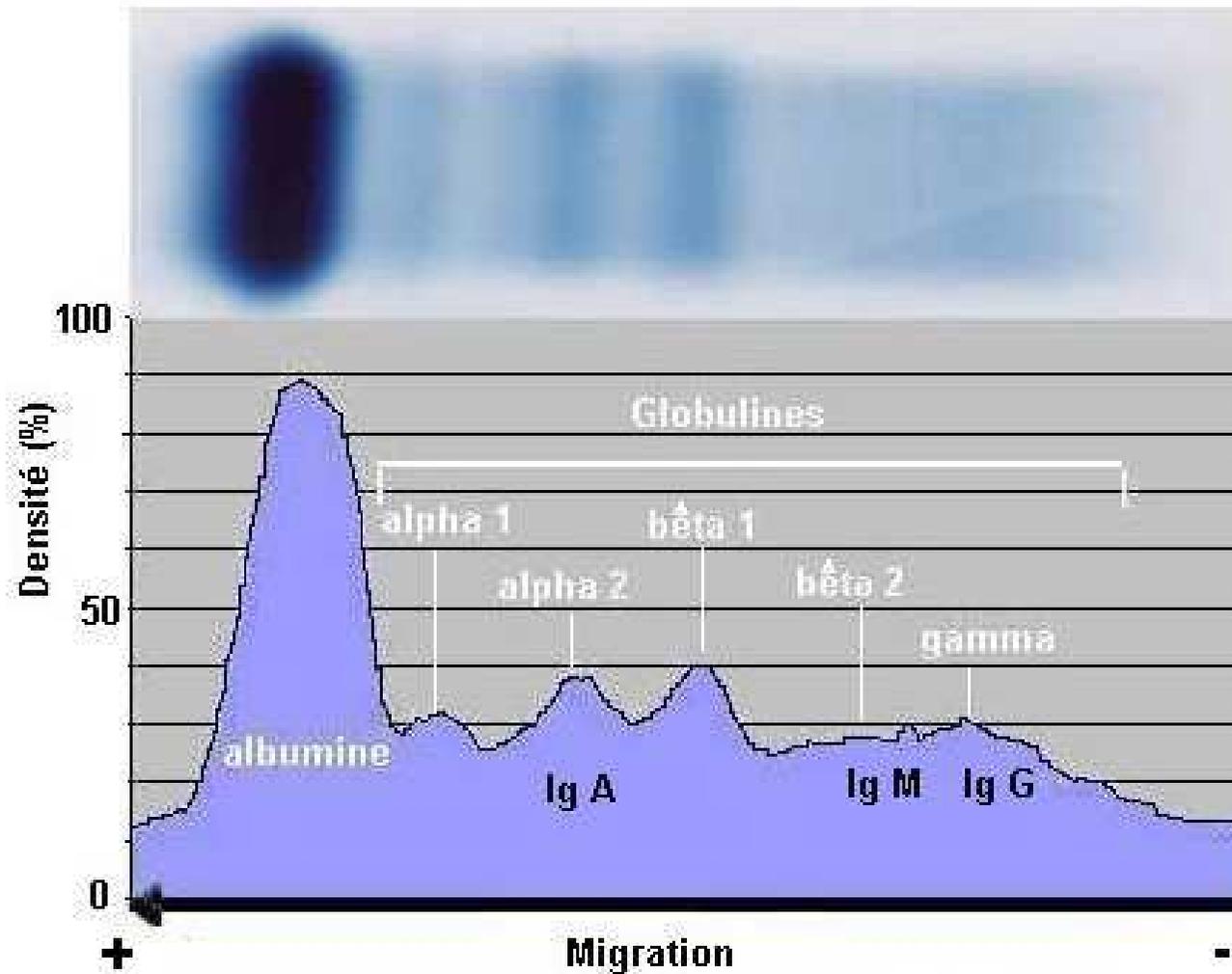
*Inter- intra-espèces*

*Intra-espèces*

*Intra-individu*

# Hétérogénéité de charge des immunoglobulines

## électrophorèse d'un sérum



## Quelques caractéristiques et propriétés des Ig

Immunoglobuline	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
- demi-vie dans le plasma (J)	10	3	21	20	7	21	6	.	2
- % extravasculaire	20	25	60				60	50	

# **Organisation génétique et diversité des Ig**

## **?! Mécanismes de la diversité**

**- Théorie de la chaîne latérale (théorie adaptative):  
1896**

**- *Théorie informatrice***

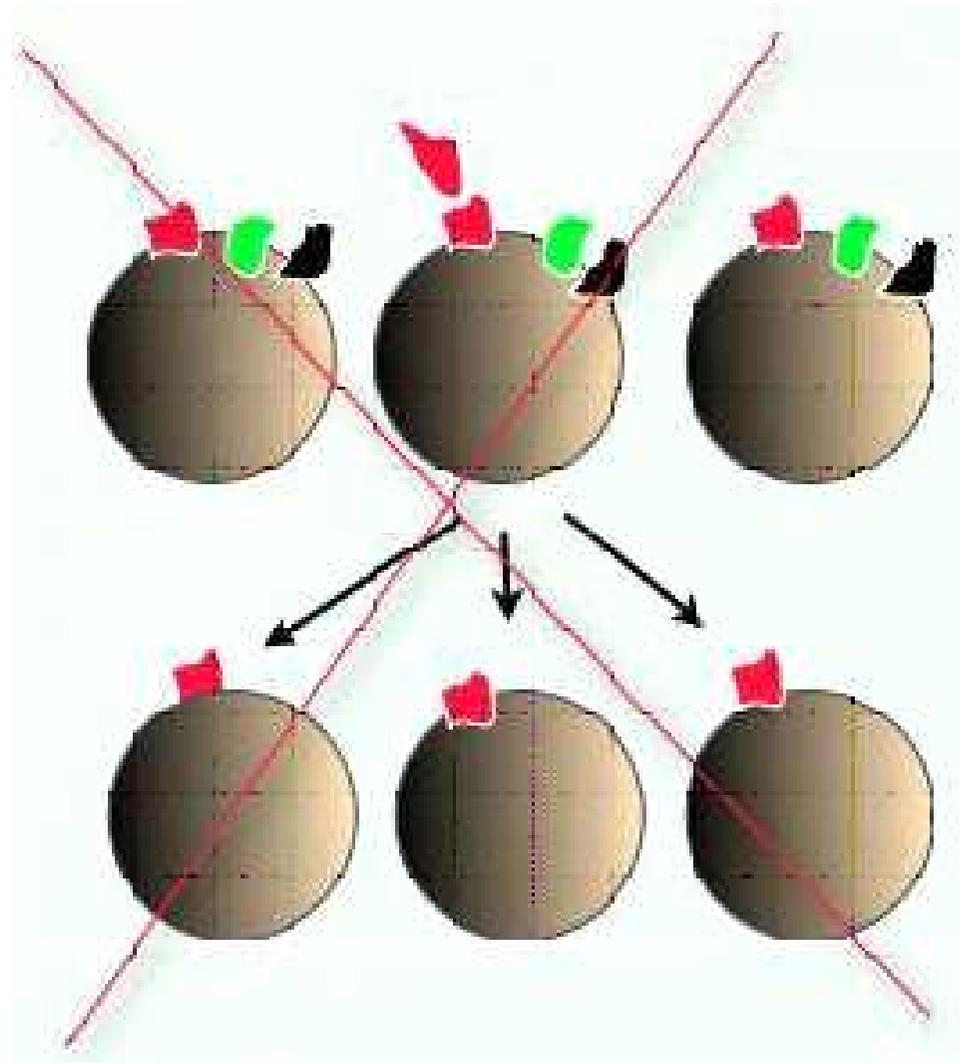
**- Théorie de la sélection clonale: 1958**

## Quelques grandes dates de l'immunologie

dates	découvertes	auteurs [Prix Nobel]
1721	vaccination interhumaine	L. Montagu
1798	vaccination par la vaccine contre la variole	E. Jenner
1880	atténuation du bacille du choléra de la poule	L. Pasteur
1884	phagocytose	E. Metchnikoff [1908]
1885	vaccin contre la rage	L. Pasteur
1890	hypersensibilité retardée	R. Koch [1905]
1890	immunité antitoxine	P. Ehrlich
1890	antitoxine/sérothérapie	E. von Behring et Kitasato
1890	immunité humorale	E. von Behring [1901]
1895	complément	J. Bordet [1919]
1896	agglutination	M. Gruber et H. Durhal
1896	théorie de la chaîne latérale	P. Ehrlich [1908]
1896	immunoprécipitation	R. Kraus
1901	groupes sanguins A, B, O	K. Landsteiner [1930]
1902	hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	C. Richet [1913] et P. Portier
1903	hypersensibilité semi-retardée	M. Arthus
1903	opsonines	E. Wright et R. Douglas
1905	maladie sérique	C. Von Pirquet
1917	haptènes	K. Landsteiner
1932	anatoxine	G. Ramon
1936	CMH (H-2) de souris	P. Gorer et Snell [1980]
1938	anticorps sont des gammaglobulines	E. Kabat
1940	antigènes Rhésus	K. Landsteiner et A. Wiener
1942	immunofluorescence	A. Coons
1945	utilisation des antiglobulines	R. Coombs
1946	immunodiffusion	J. Oudin et O. Ouchterlony
1953	immunoélectrophorèse	P. Grabar
1956	allotypes	J. Oudin
1956	auto-anticorps anti-thyroglobulines	I. Roitt et D. Doniach
1957	interféron	A. Isaacs
1957	auto-immunité	E. Witebsky
1958	CMH (HLA) de l'homme	J. Dausset [1980]
1958	séquence d'une immunoglobuline	G. Edelman
1958	théorie de la sélection clonale	F. Burnet [1960] et N. Jerne [1984]
1958	structure d'une immunoglobuline	R. Porter
1959	greffes de rein chez l'homme	J. Hamburger et J. Merrill
1959	phénomène de tolérance	P. Medawar
1960	dosages radio-immunologiques	R. Yalow et S. Berson
1962	rôle du thymus	J. Miller
1963	gènes de réponse immunitaire	B. Benacerraf [1980] et H. McDermitt
1963	glomérulonéphrites / dépôts de complexes immuns	F. Dixon
1963	idiotypes	J. Oudin et H. Hunkel
1967	rôle des IgE dans l'allergie	K. et T. Ishizaka
1975	hybridomes et anticorps monoclonaux	C. Milstein et G. Köhler
1975	gènes des immunoglobulines	S. Tonegawa [1987] et P. Leder
1975	restriction allogénique	P. Doherty / R. Zinkernagel [1996]
1984	gènes du récepteur des cellules T	M. Davis et T. Mak
1986	cellules Th1 et Th2	T. Mosmann et R. Coffman
1987	la sélection négative intrathymique	P. Marrak et H. von Boehmer
1995	gènes de susceptibilité au diabète auto-immun	J.A. Todd et coll.
1996	gènes candidats de l'asthme atopique	SE. Daniels et coll.

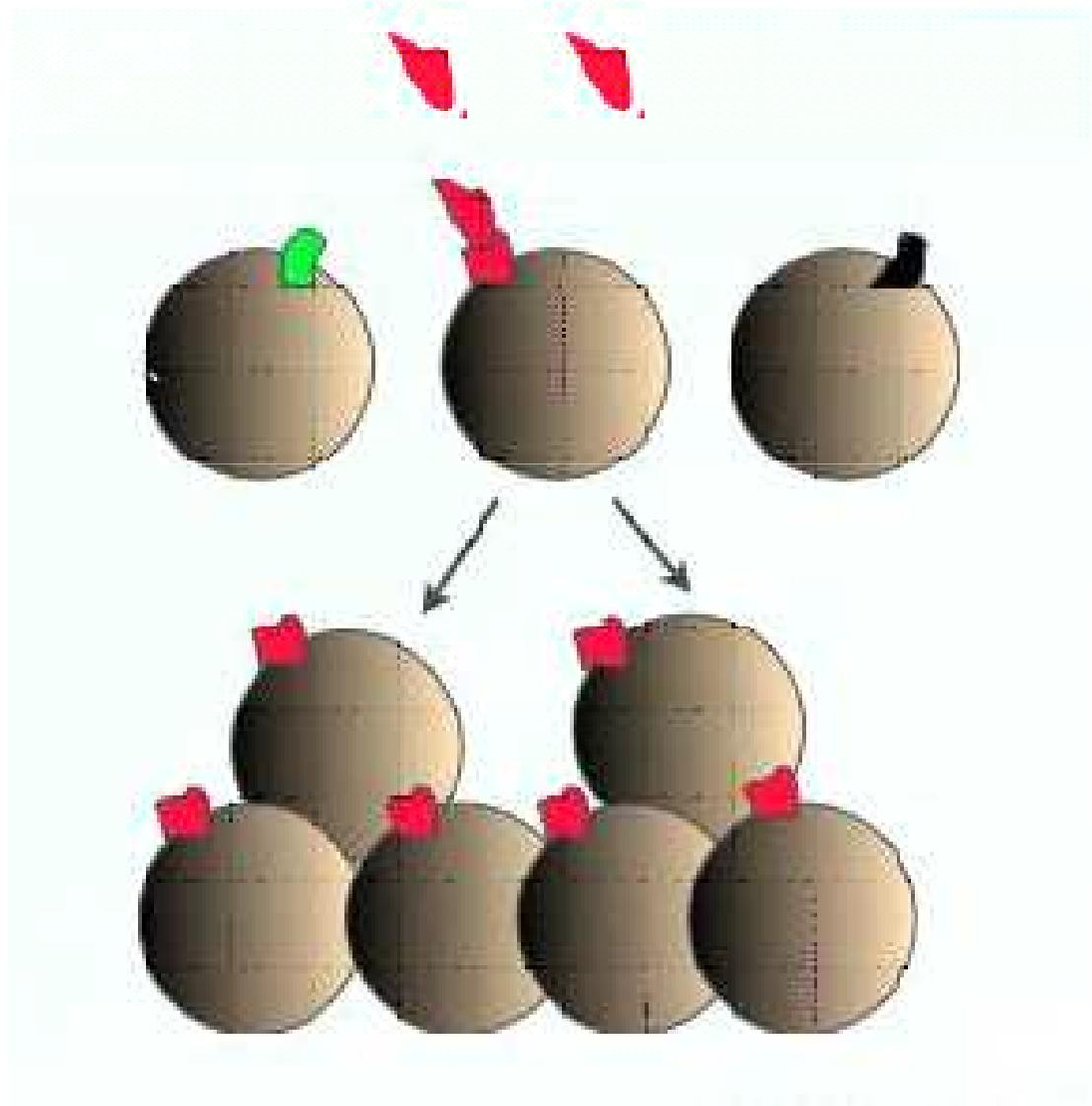
# Théorie de la chaîne latérale

Ehrlich 1896



# Théorie de la sélection clonale

Burnett & Jerne 1958



~~Théorie de la chaîne latérale (théorie adaptative): 1896~~

**Erlich**

~~Théorie informatrice~~

**Théorie de la sélection clonale: 1958**

**Burnet**

**? : régions variables!! Régions constantes**

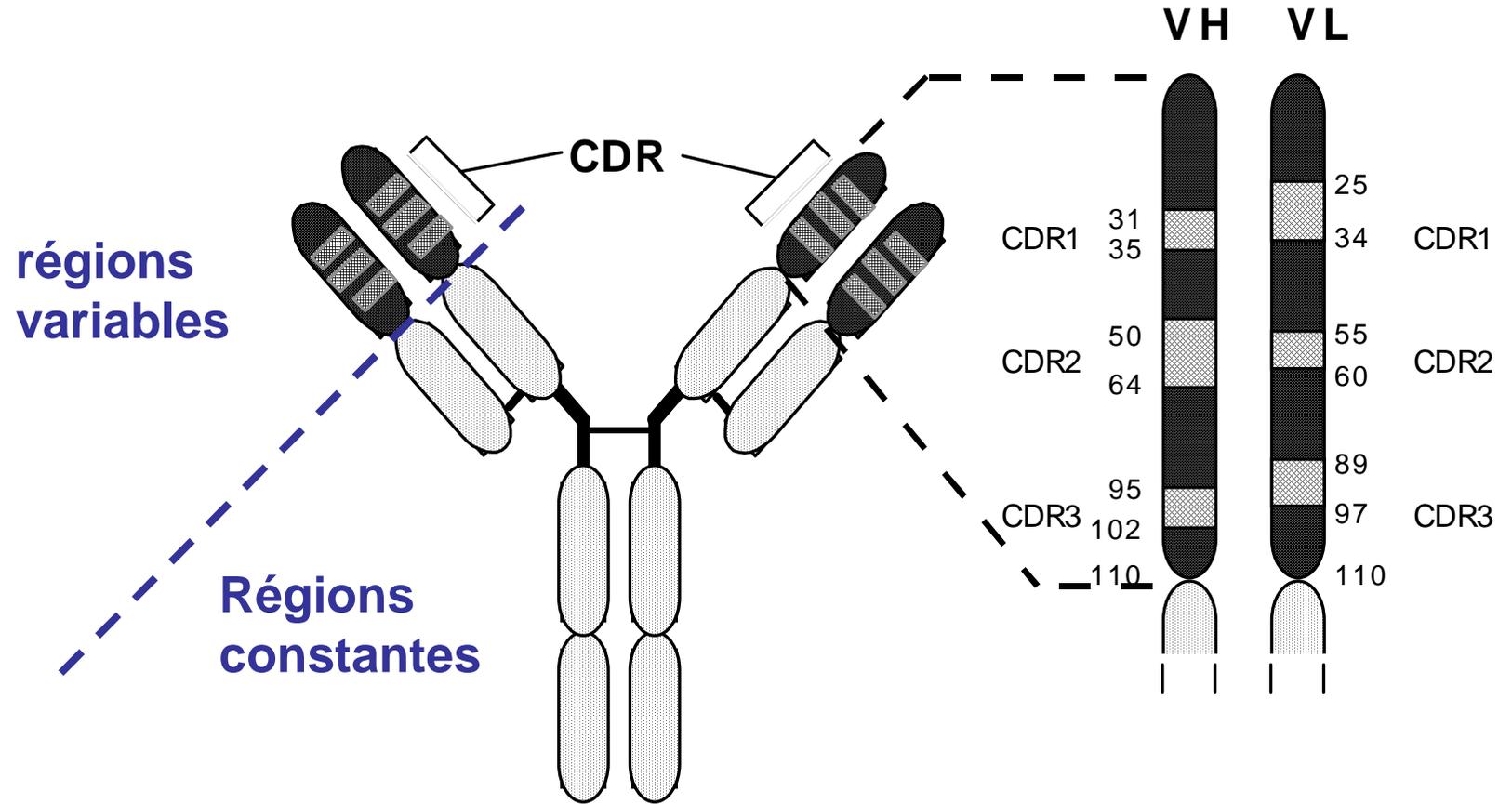


**Théorie germinale**

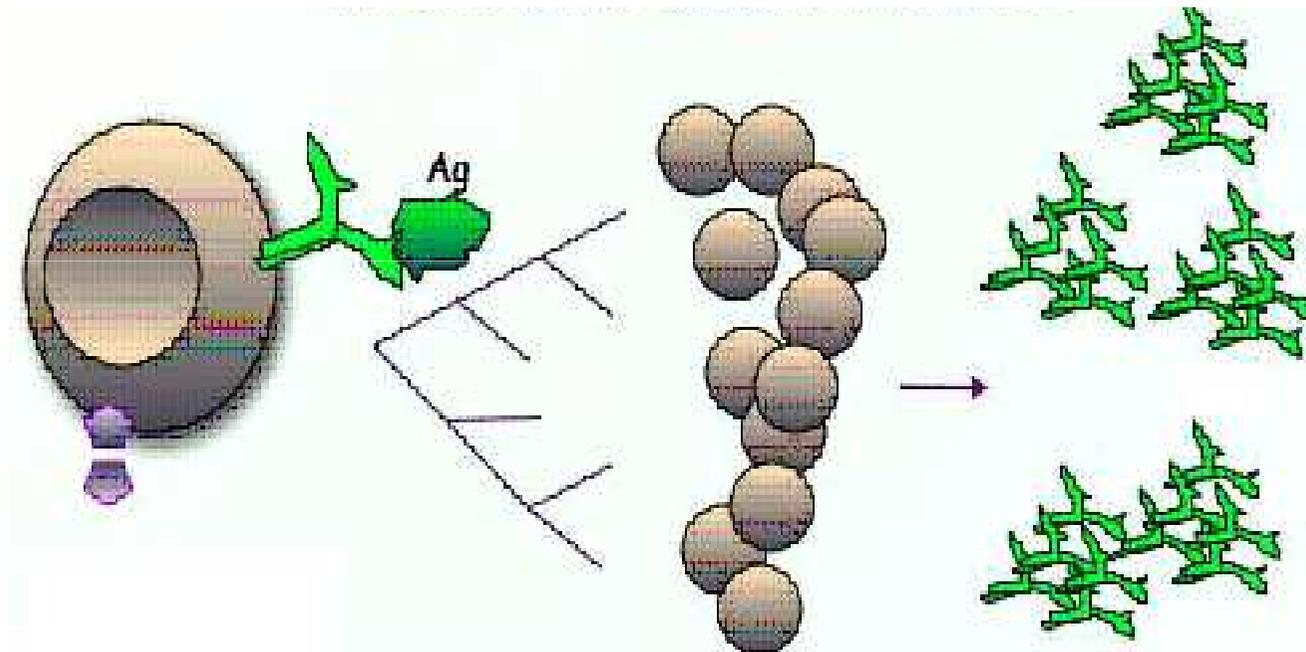
**Tonegawa**

# Structure du site anticorps

régions déterminant la complémentarité (CDR)



**Chaque anticorps est produit  
par un clone de lymphocyte B**

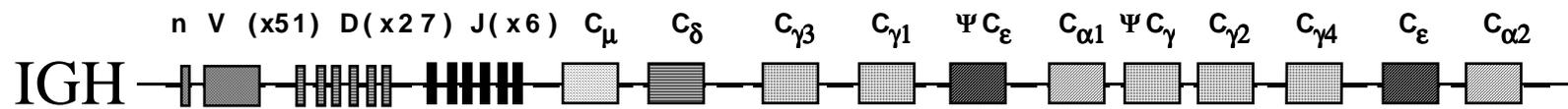


## Origine de la diversité des Anticorps

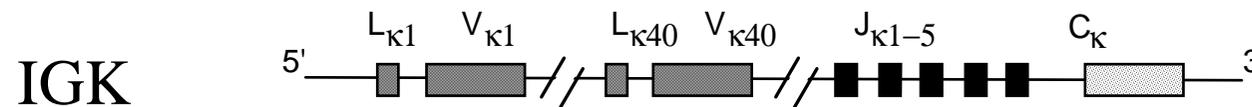
*Principaux mécanismes qui permettent de générer la diversité des Anticorps chez **les mammifères***

- Des gènes Variables en très grand nombre
- Des recombinaisons somatiques entre différents segments génétiques (V, D, J) permettant de former une région Variable
- Des mutations somatiques
- Association 'chaînes lourdes/chaînes légères'

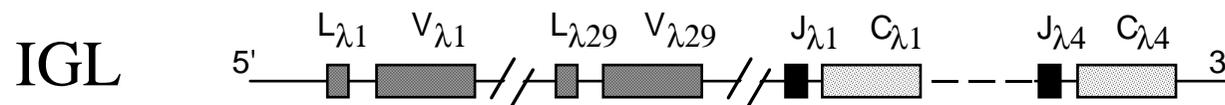
# Organisation des Loci des chaînes des Ig



**Chromosome 14**



**Chromosome 2**

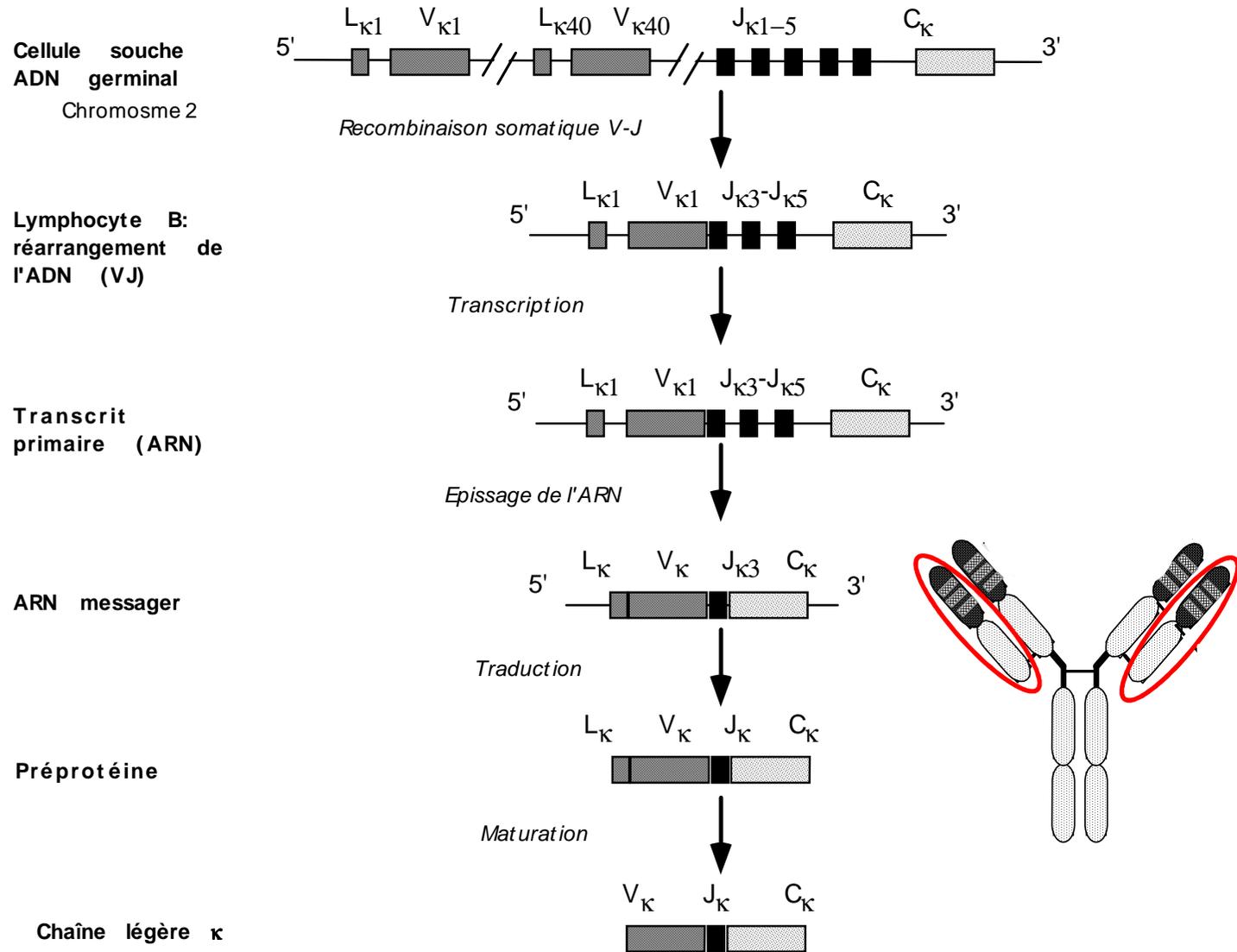


**Chromosome 22**

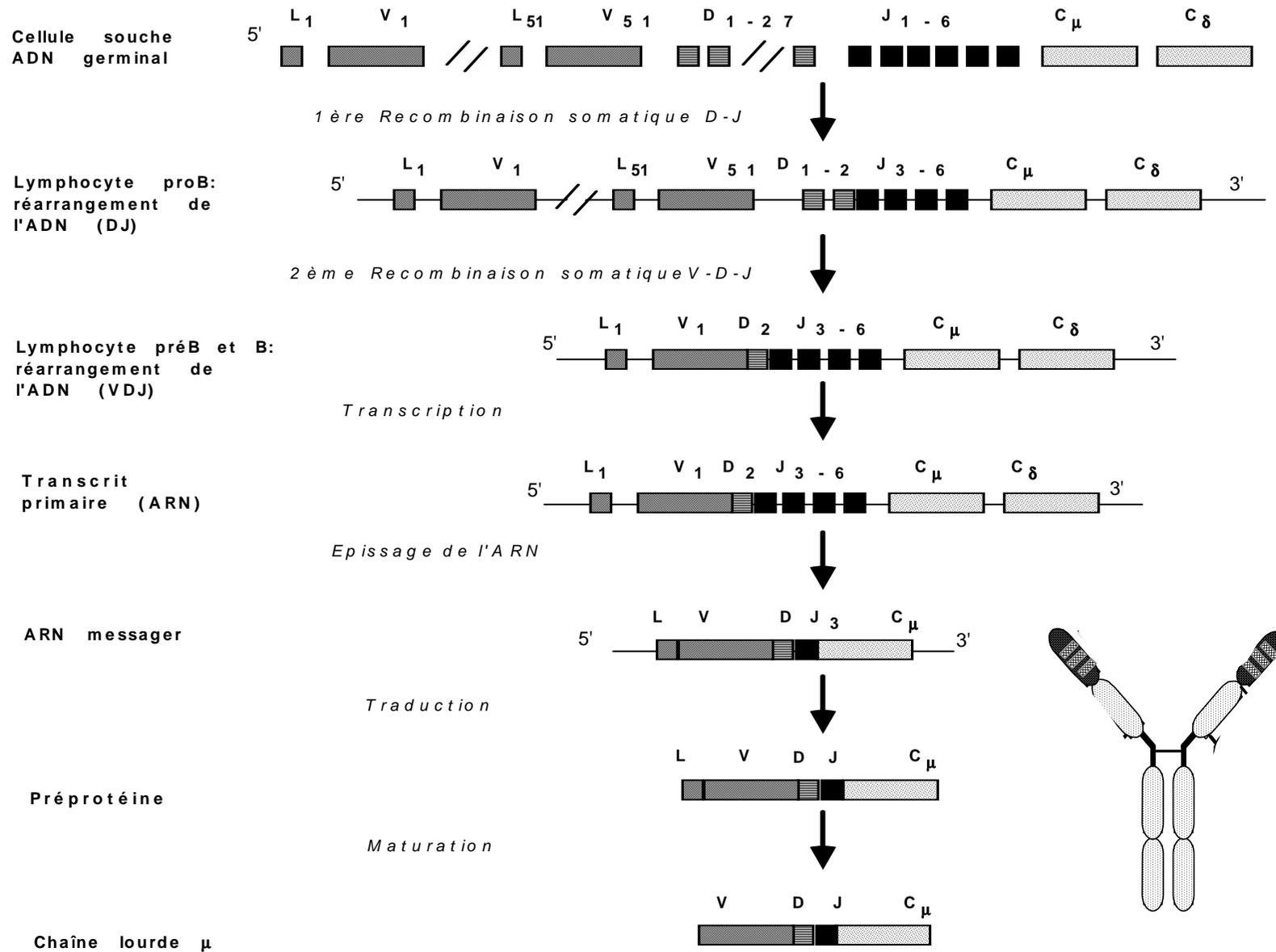
	<b>Chr. 14</b>	<b>Chr. 2</b>	<b>Chr. 22</b>
<b>Locus</b>	<b>IGH</b>	<b>IGK</b>	<b>IGL</b>
<b>Chaînes d'Ig</b>	<b>H</b>	<b>κ</b>	<b>λ</b>
nombre de gènes C	9	1	4
nombre de gènes V	51	40	29
nombre de segments J	6	5	4
nombre de segments D	27	0	0

# Chaîne légère

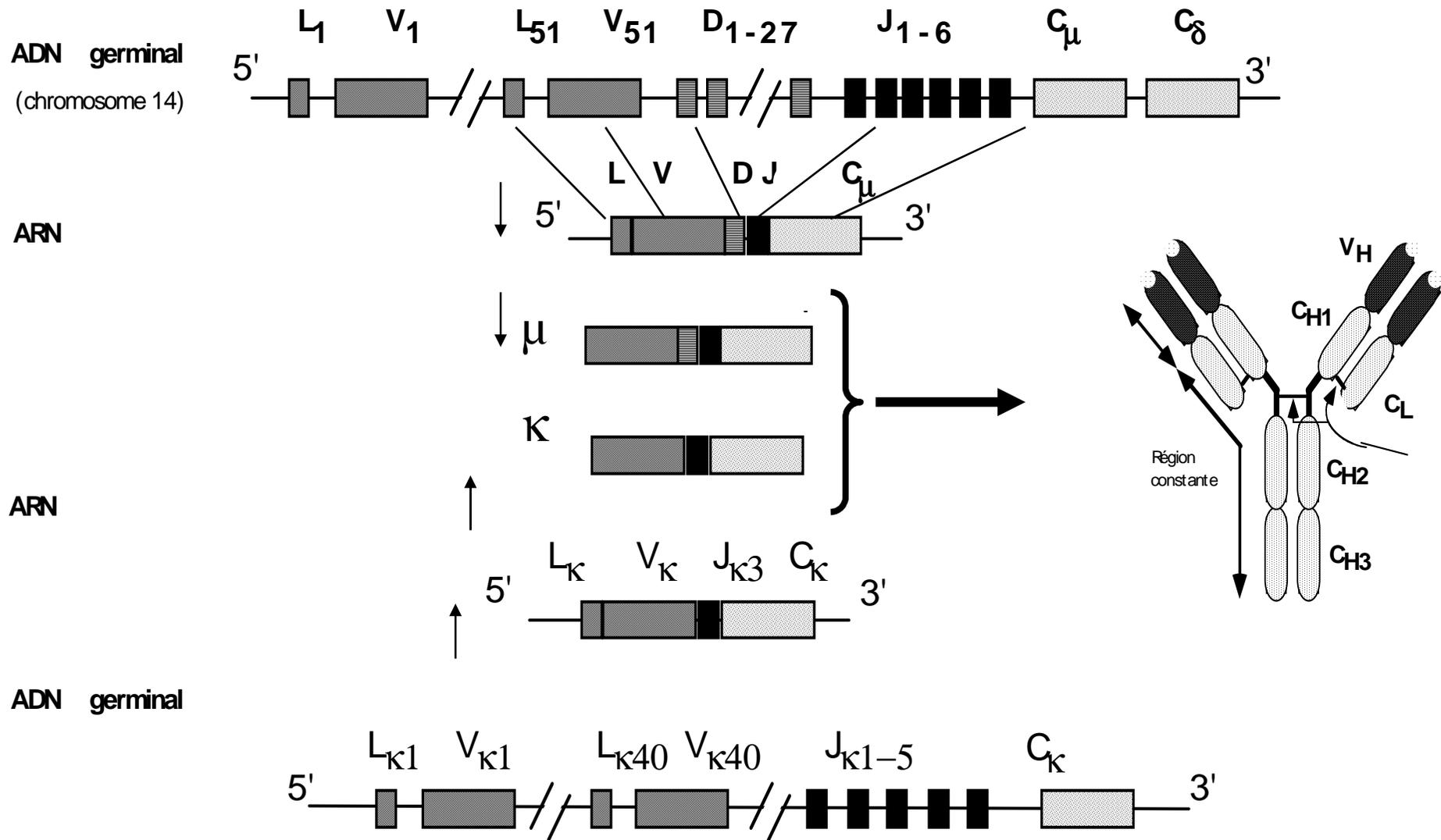
## Organisation et réarrangement du locus de la chaîne $\kappa$



# Chaîne lourde (IGH)

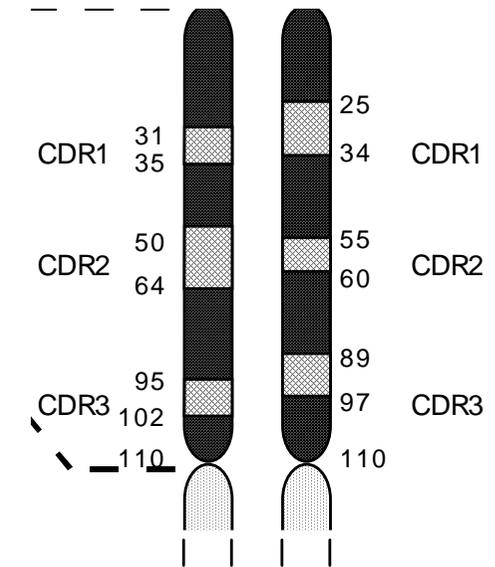
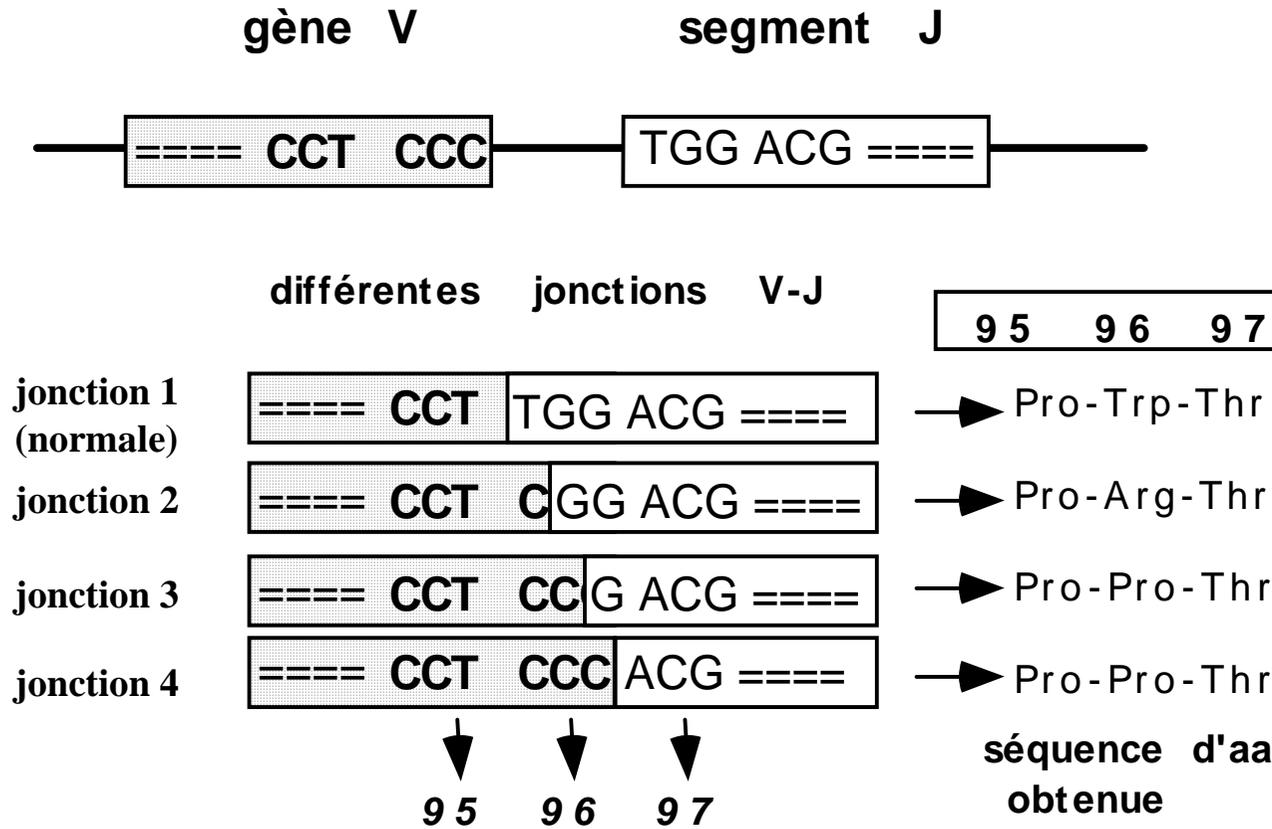


# Réarrangement et expression des gènes des chaînes $\mu$ et $\kappa$



<b>Locus</b> <b>Chaînes d'Ig</b>	<b>IGH</b> <b>H</b>	<b>IGK</b> <b>κ</b>	<b>IGL</b> <b>λ</b>
nombre de gènes C	9	1	4
nombre de gènes V	51	40	29
nombre de segments J	6	5	4
nombre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

# Diversité jonctionnelle VL-JL



<b>Locus</b> <b>Chaînes d'Ig</b>	<b>IGH</b> <b>H</b>	<b>IGK</b> <b>κ</b>	<b>IGL</b> <b>λ</b>
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

$$\kappa = 1C \times 40V \times 5j \times 4(ij) = 800$$

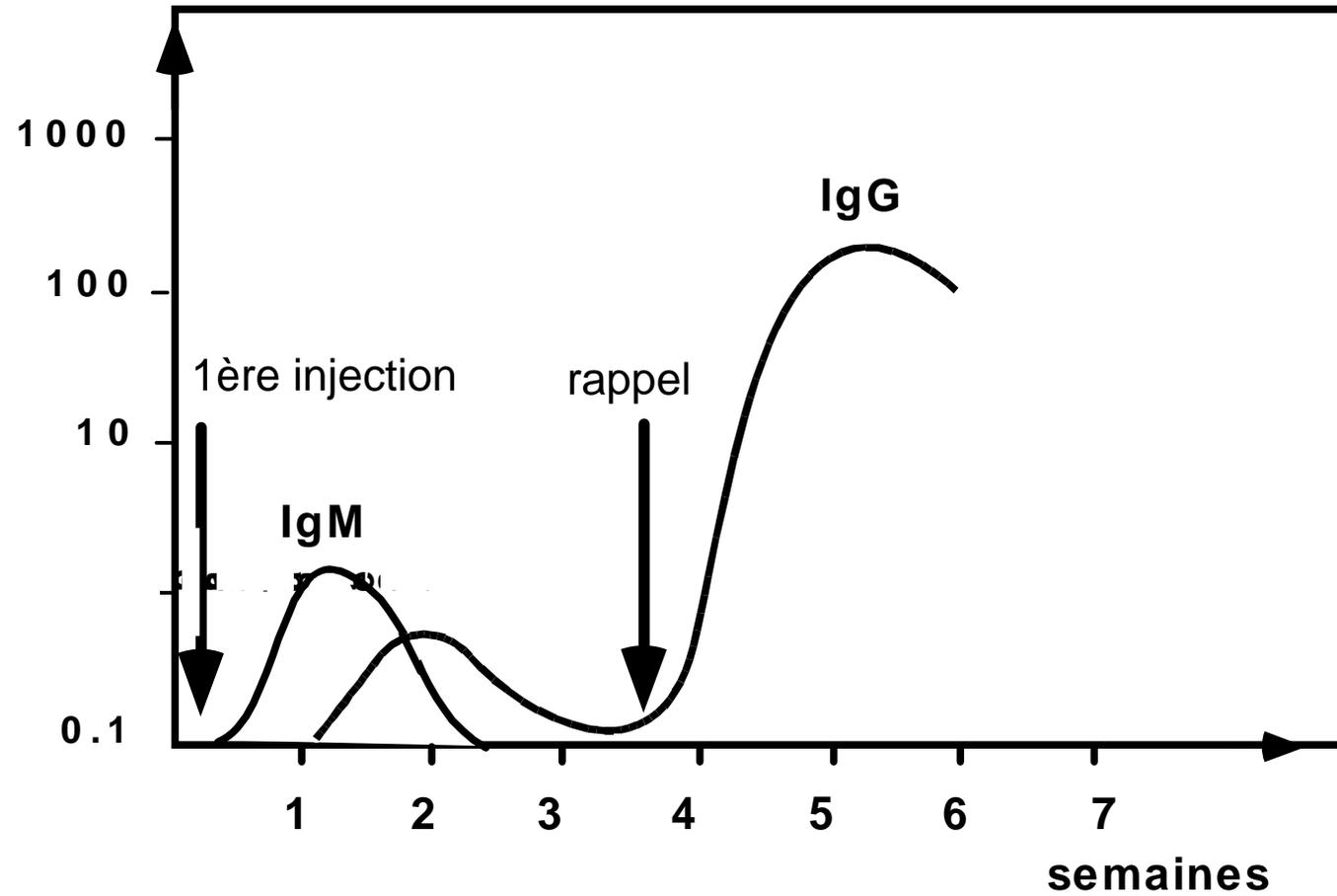
$$\lambda = 4C \times 29V \times 4j \times 4(ij) = 1856$$

$$\mu = 1C \times 51V \times 6j \times 27d \times 4(ij) \times 4(ij) = 132192$$

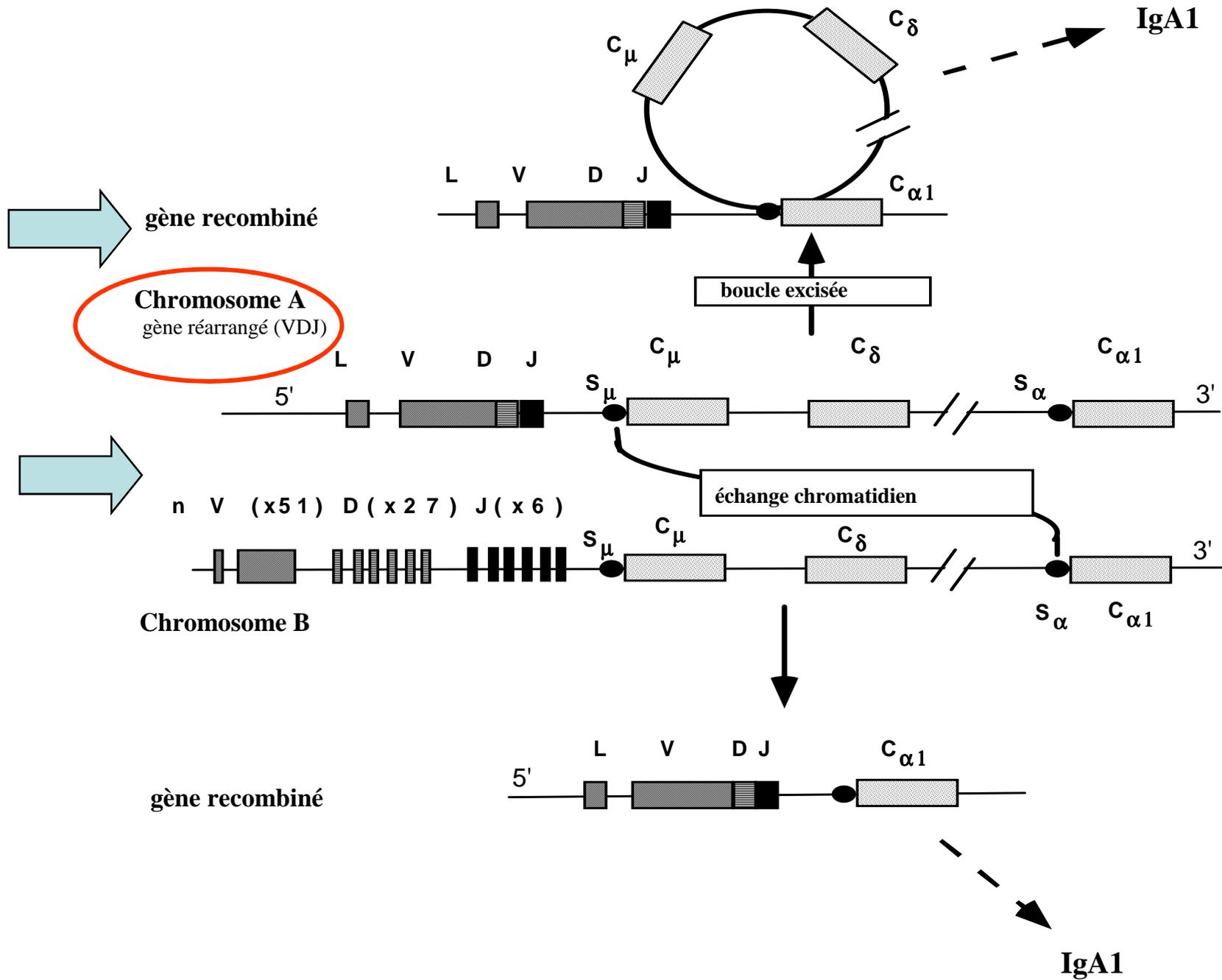
$$\lg M = \mu (\kappa + \lambda) = 3.5 \times 10^8$$

**3.5x10<sup>8</sup> x Mutations Somatiques x diversité N**

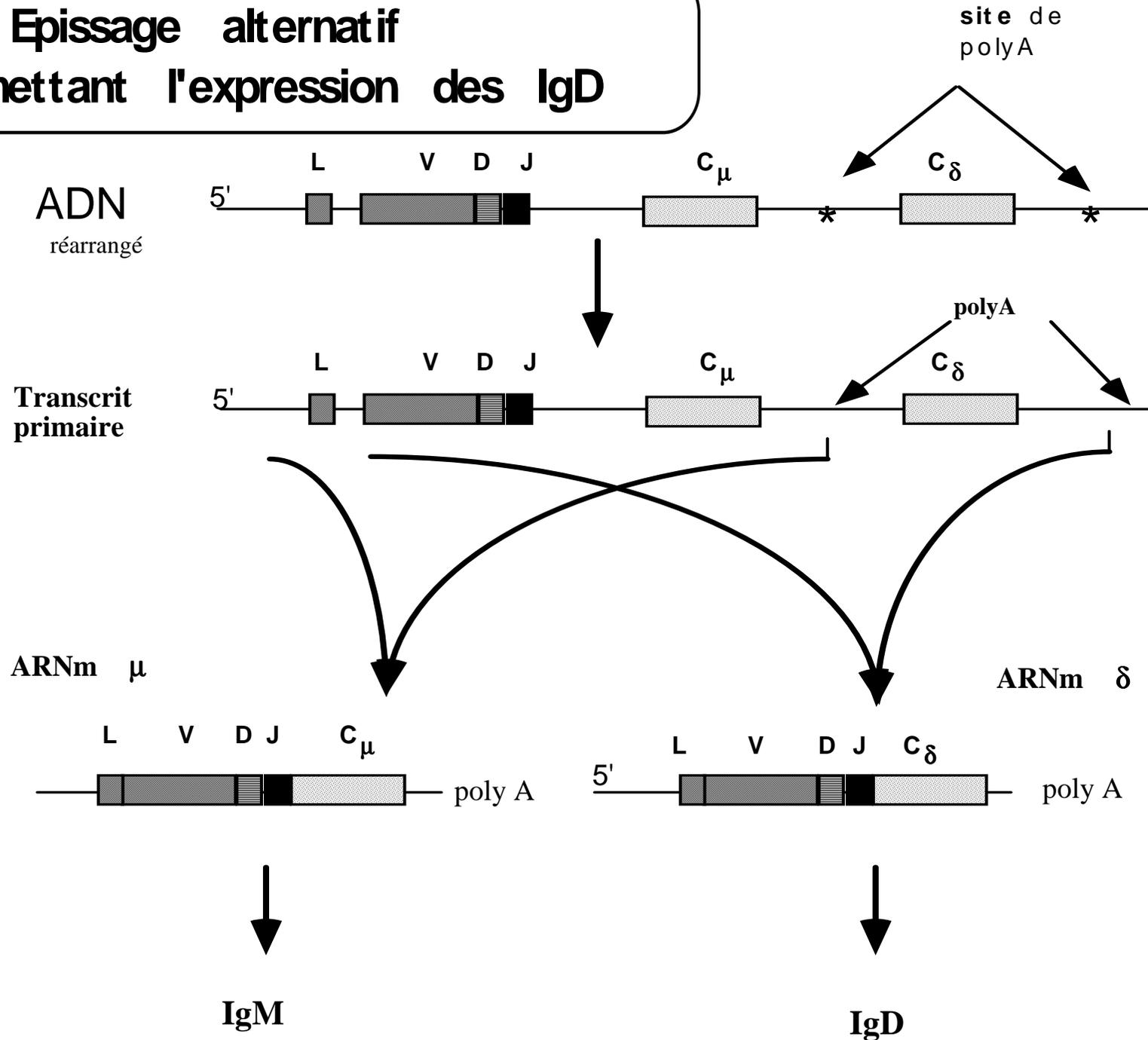
# Maturation de la réponse immune et commutation isotypique - cinétique des réponses Ac primaire et secondaire-



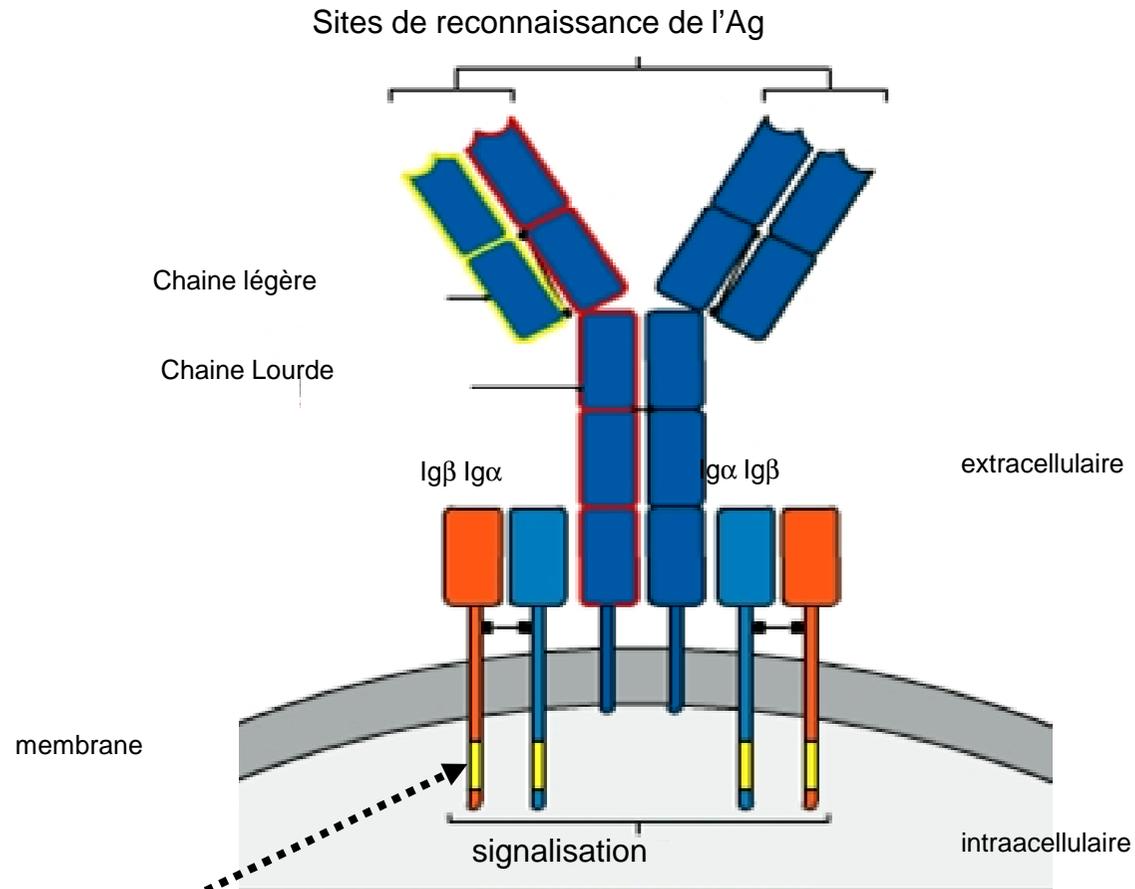
# Commutation isotypique



# Epissage alternatif permettant l'expression des IgD



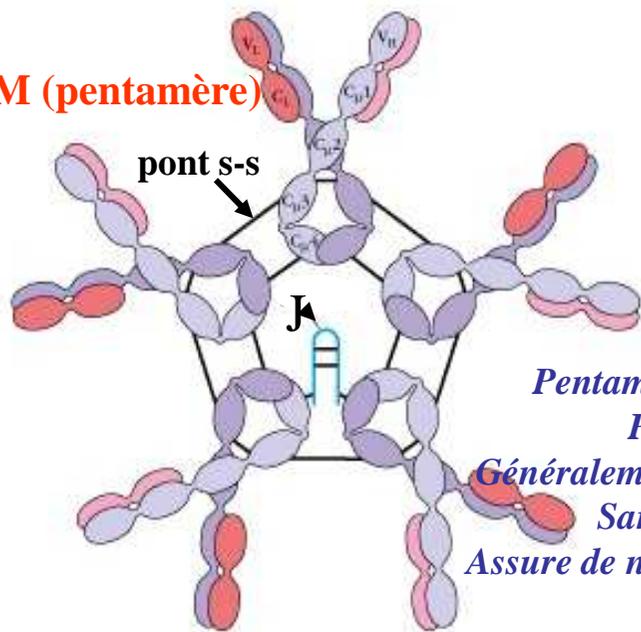
# BCR: Récepteur des lymphocytes B



**ITAM**

(Immune Receptor Tyrosine-based Activation Motif)

### IgM (pentamère)



*Pentamères: valence 10*  
*Peu stables*  
*Généralement de faible affinité*  
*Sang et lymphe*  
*Assure de nombreuses fonctions*

### IgA Dimérique

*(forme sécrétoire)*

Pièce  
sécrétoire

Charnière

Chaîne  
J

*- Monomère, dimère, et  
formes sécrétoires*

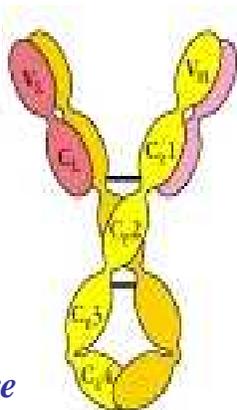
*- Forme sécrétoire stable*

*- Sang*

*muqueuses  
et sécrétions*

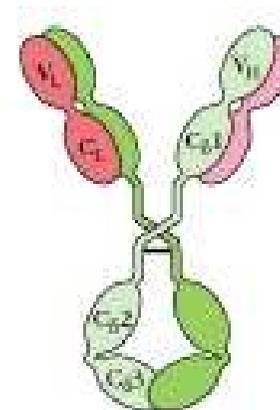
*(bille, salive, larmes, mucus)*

### IgE



*- Monomère*  
*- Thermosensible*  
*- Tissulaire (à l'état de trace dans le sang)*  
*- Nombreuses fonctions*

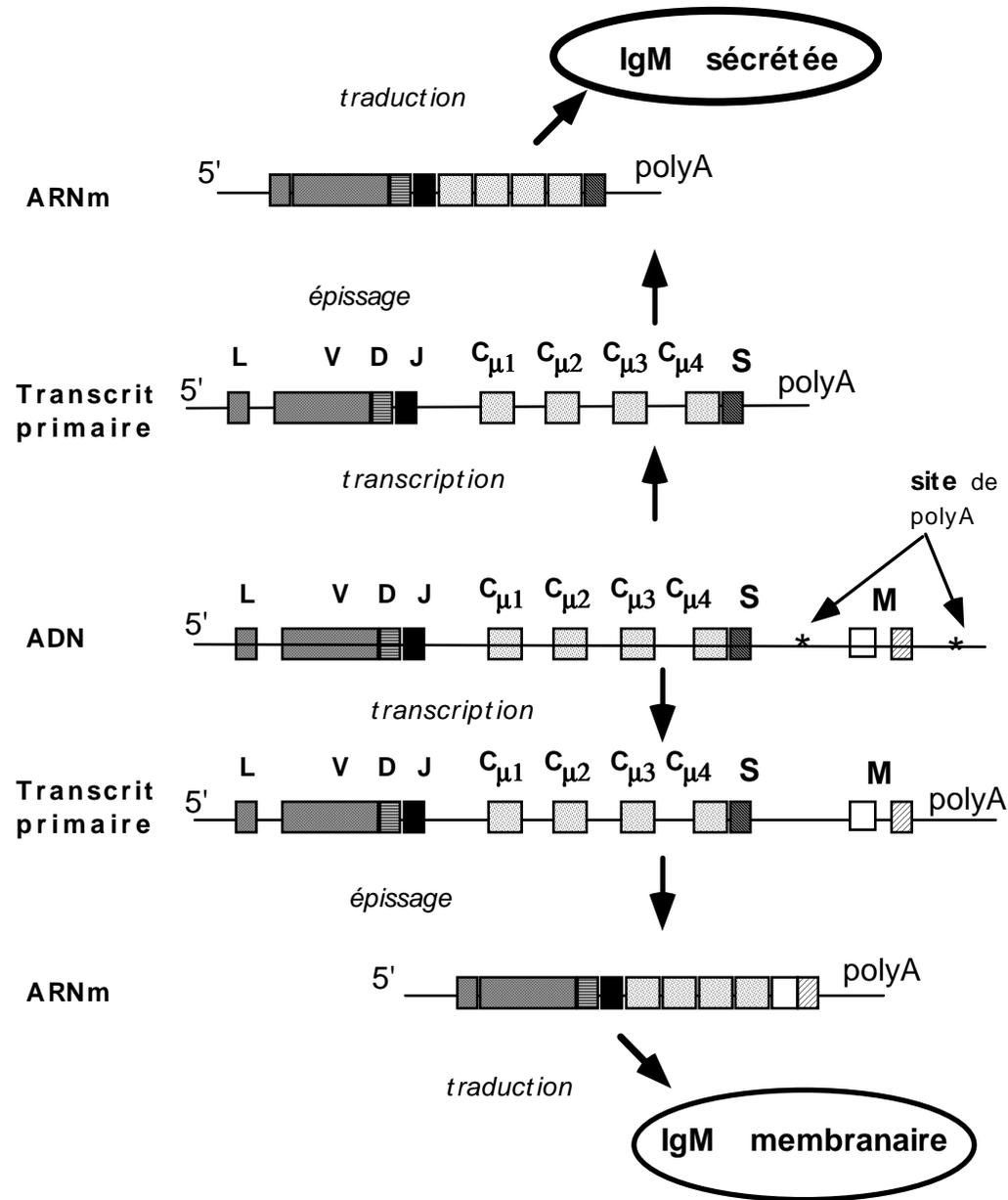
### IgD



*< 1% des Ig sériques*

*Très sensible au protéolyse*  
*Tendance à se dégrader spontanément*  
*Associée aux membranes des cellules B*

# Synthèse des formes membranaires et sécrétées des Ig



## Origine de la diversité des Anticorps

### *Principaux mécanismes qui permettent de générer la diversité des Anticorps chez les mammifères*

- Des gènes Variables en très grand nombre
- Des recombinaisons somatiques entre différents segments génétiques (V, J, D) permettant de former une région Variable
- Des mutations somatiques
- Association 'chaînes lourdes/chaînes légères'

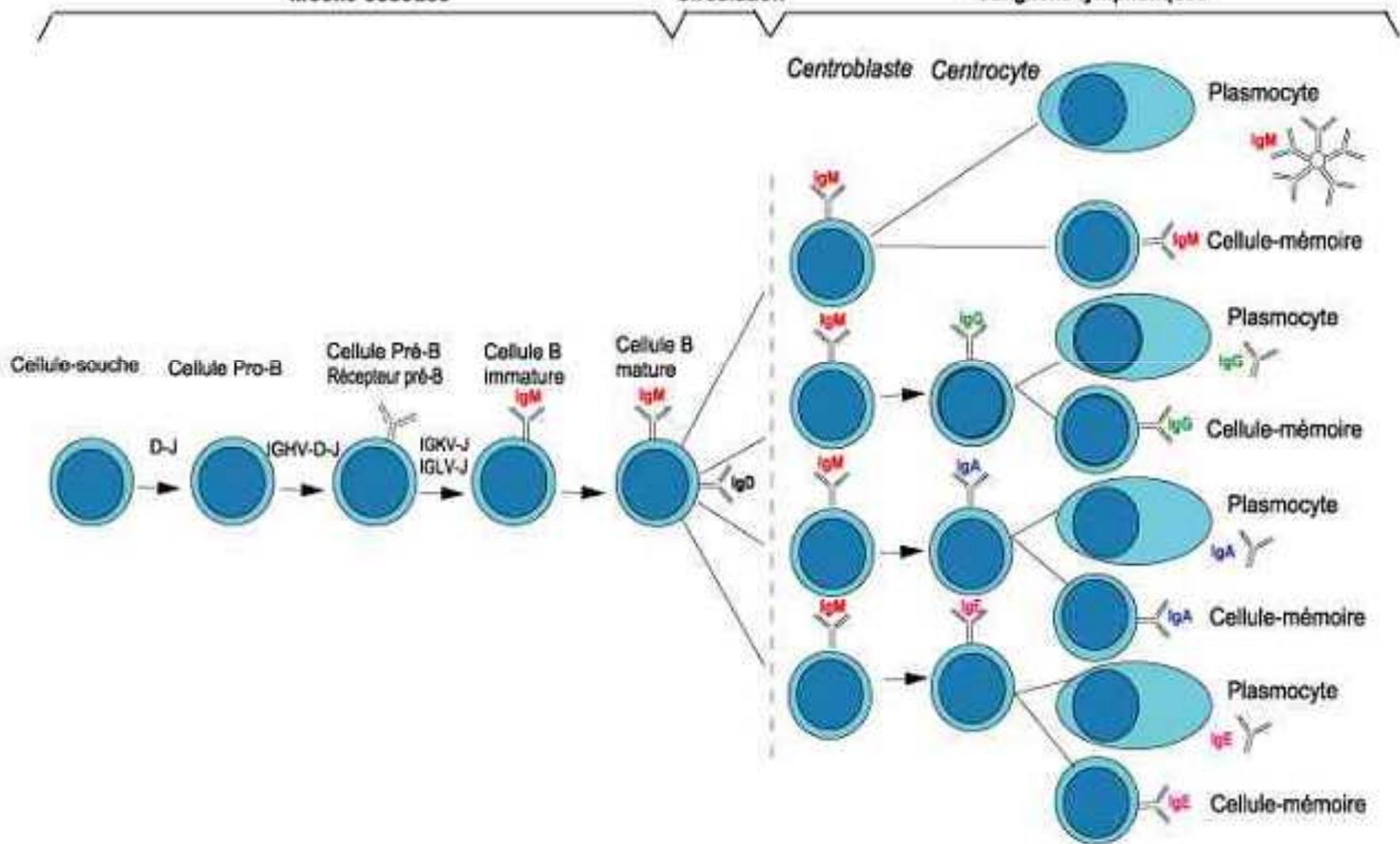
Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

Circulation

Phase dépendante des antigènes étrangers

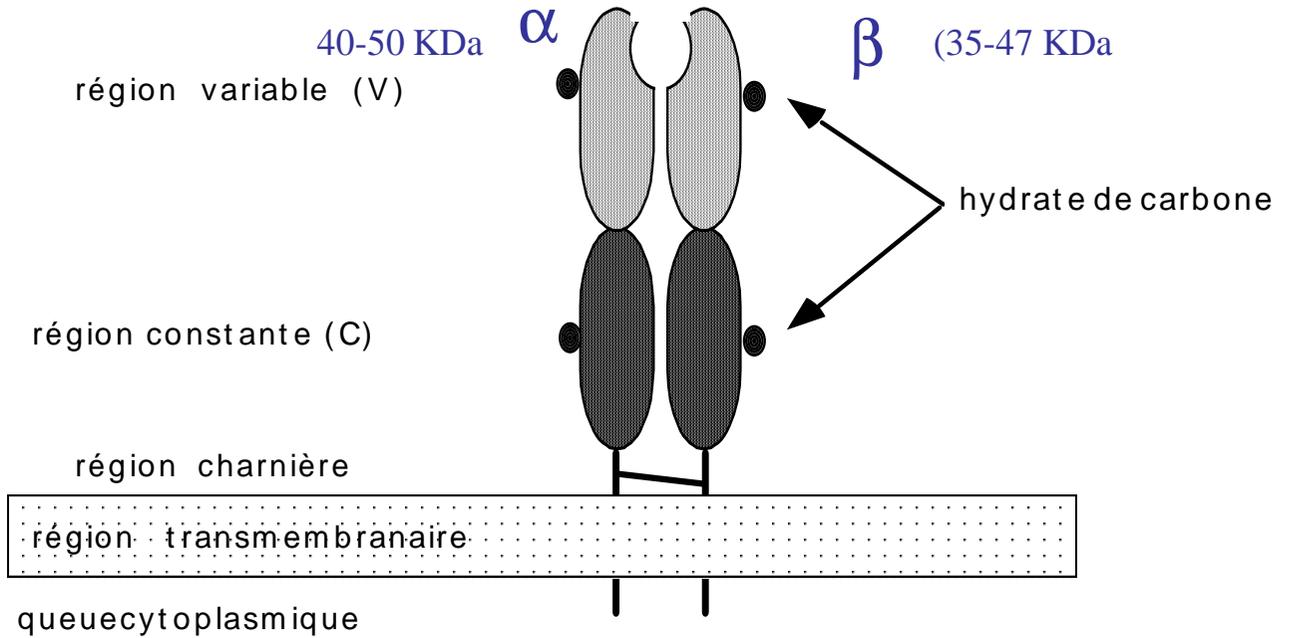
Ganglions lymphatiques



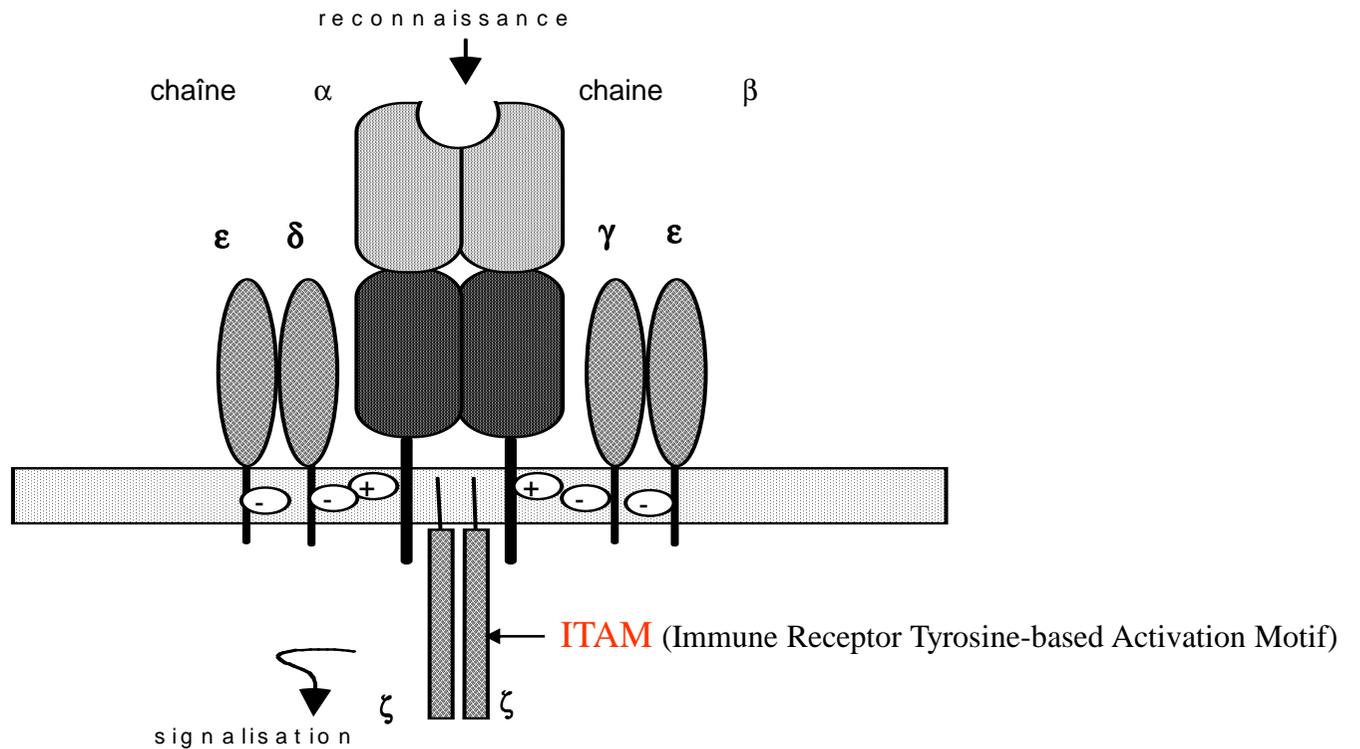
# **Le récepteur des cellules T (TCR)**

Structure schématique du complexe TCR

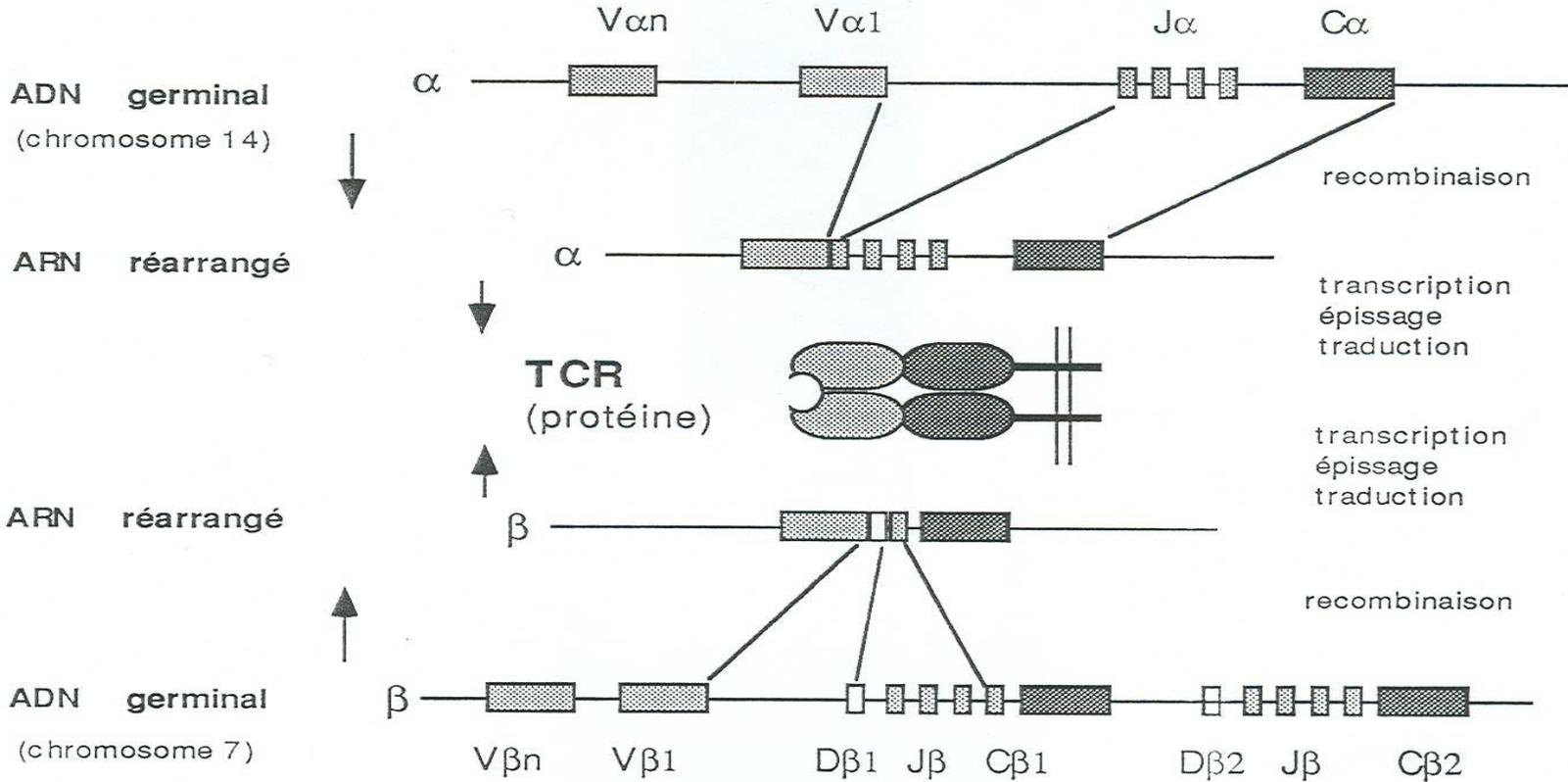
**TCR  $\alpha\beta$**



TCR-CD3



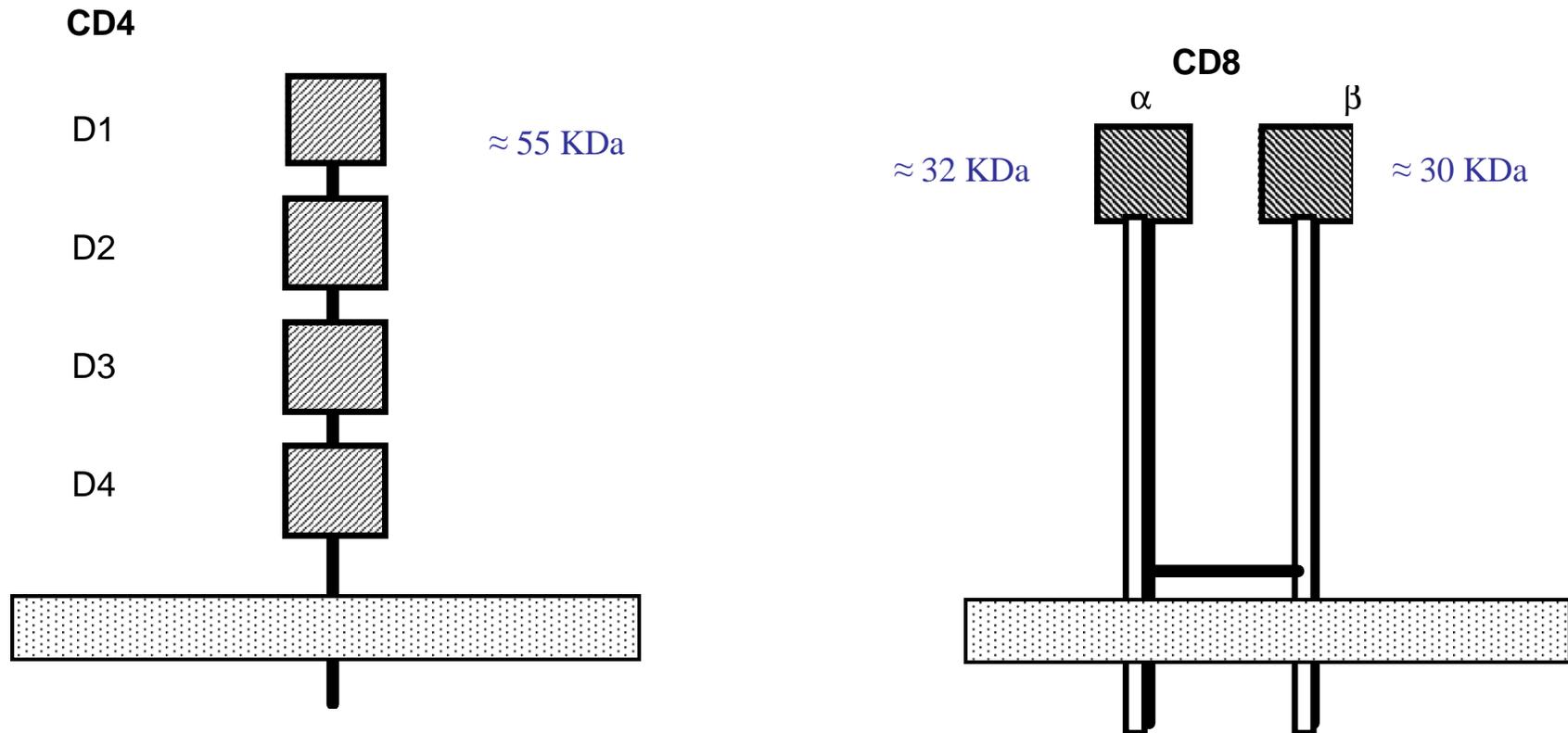
## Réarrangement et expression des gènes des chaînes $\alpha$ et $\beta$ du TCR



## Nombre de segments de gènes des TCR et origines de leur diversité

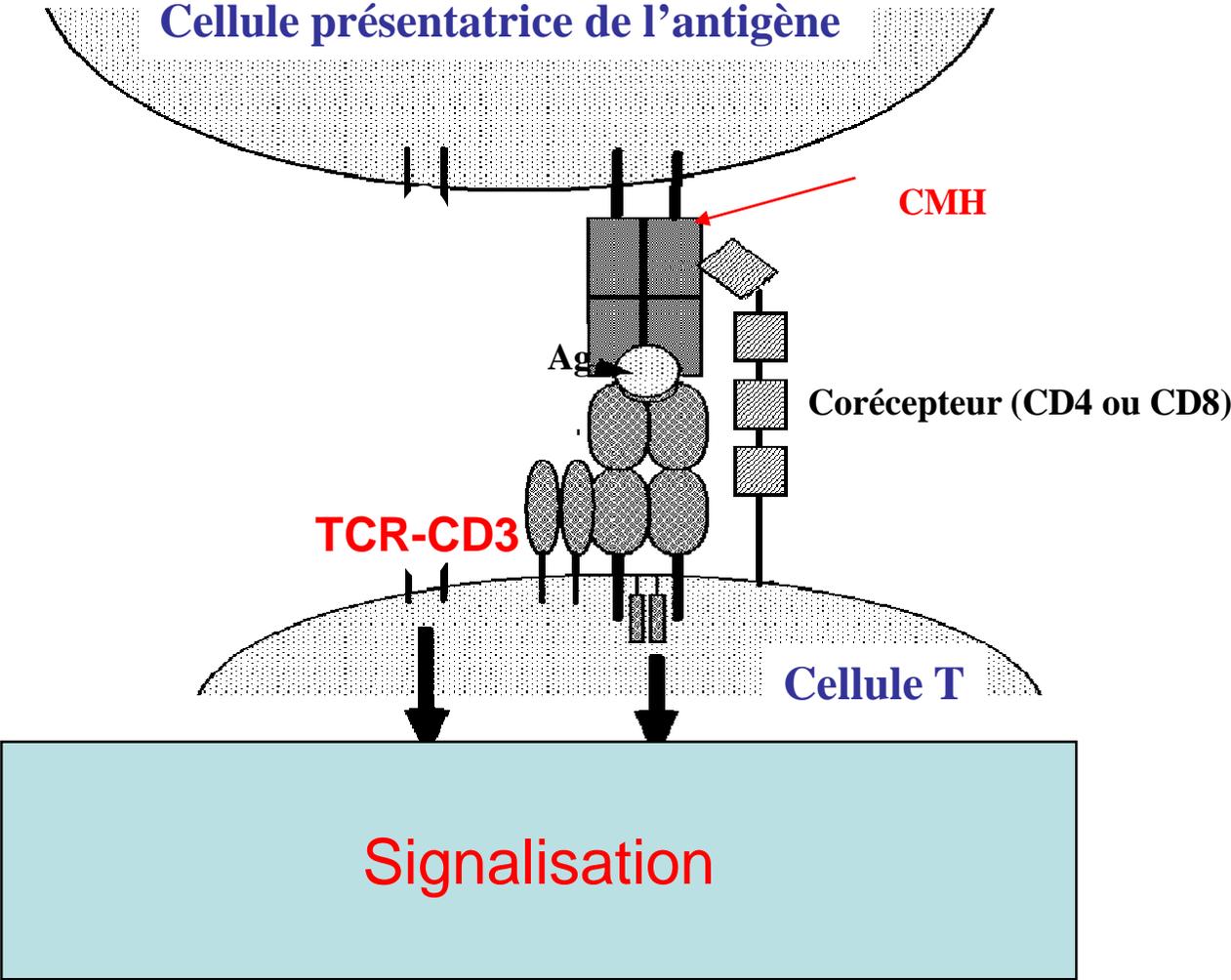
Locus	TCRA	TCRB	TCRG	TCRD
localisation chromoso.	14q11	7q35	7p15	14q11
Chaînes polypeptidiques	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
	<b>TCR<math>\alpha\beta</math></b>		<b>TCR<math>\gamma\delta</math></b>	
nbre de gènes V	70	50	12	5
nbe de segments J	60	13	5	3
nbre de segments D	0	2	0	3
diversité N	++	++	++	++
mutations	-	-	-	-

# Les co-récepteurs des lymphocytes T



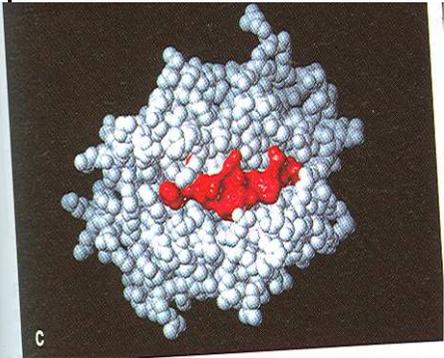
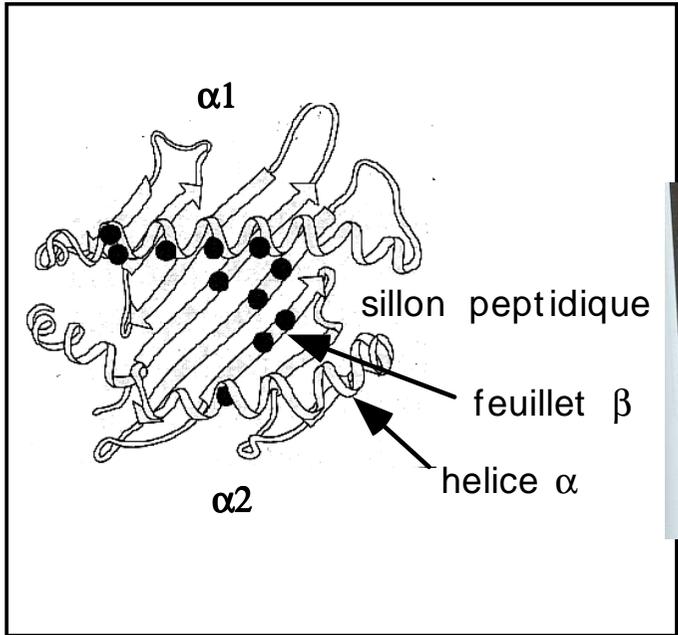
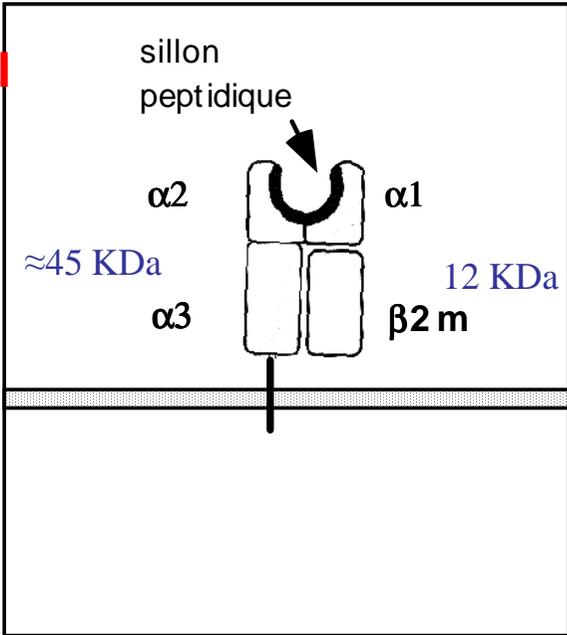
# Reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T

## Rôle des molécules du CMH

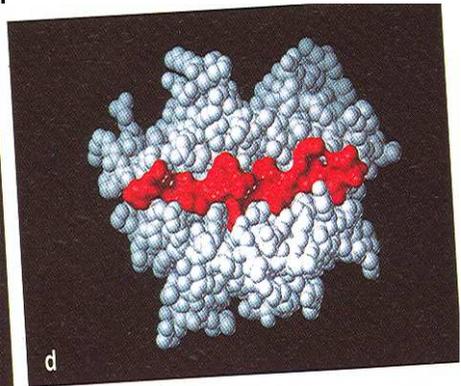
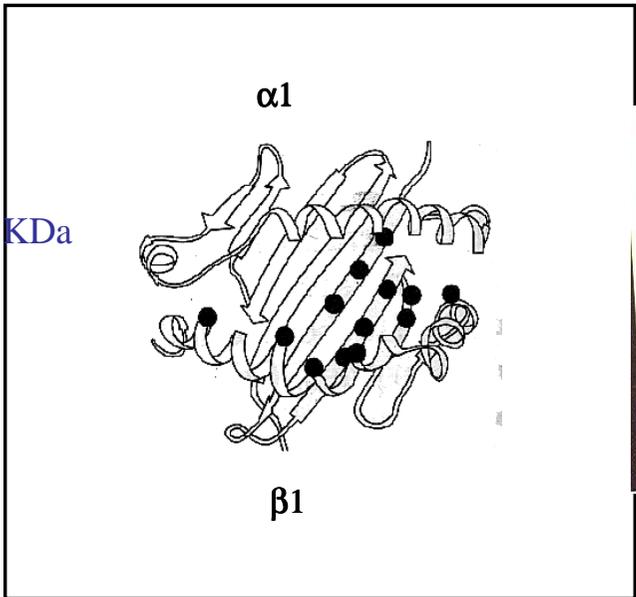
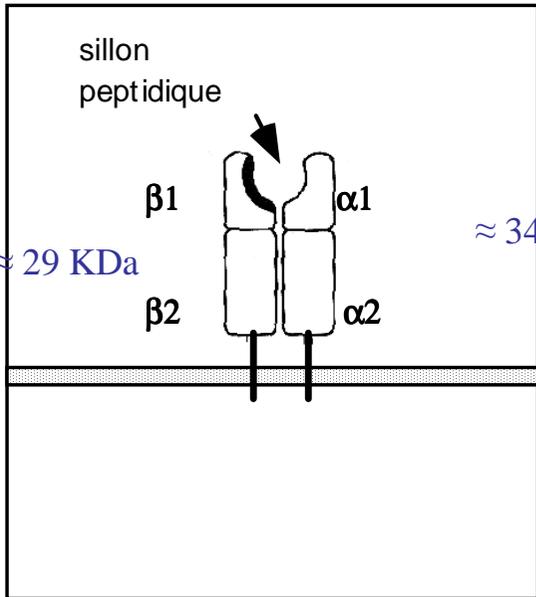


# STRUCTURE DES MOLECULES DU CMH

**CMH I**

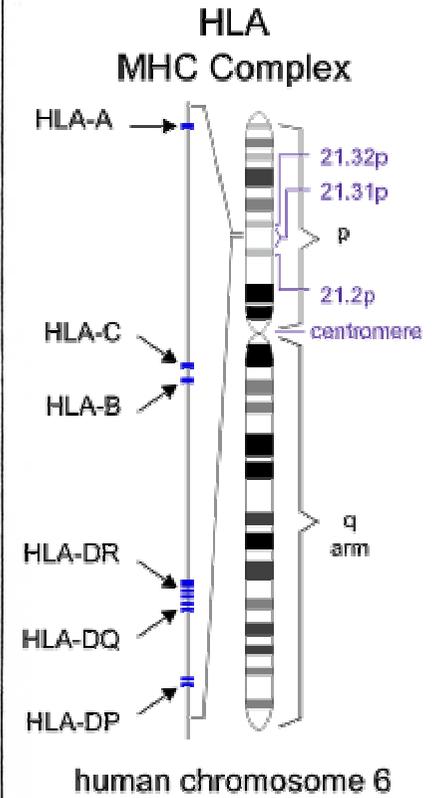
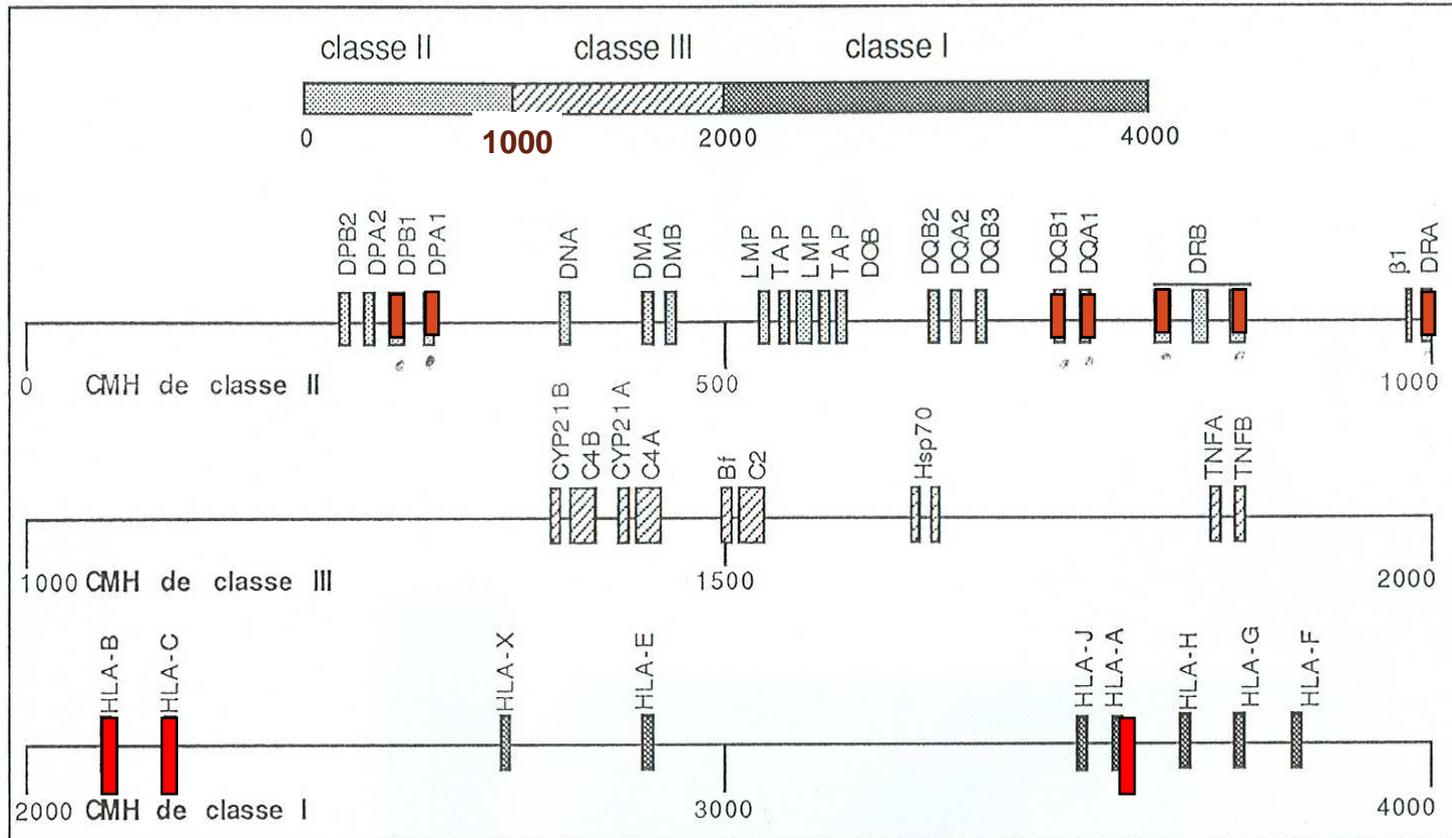


**CMH II**

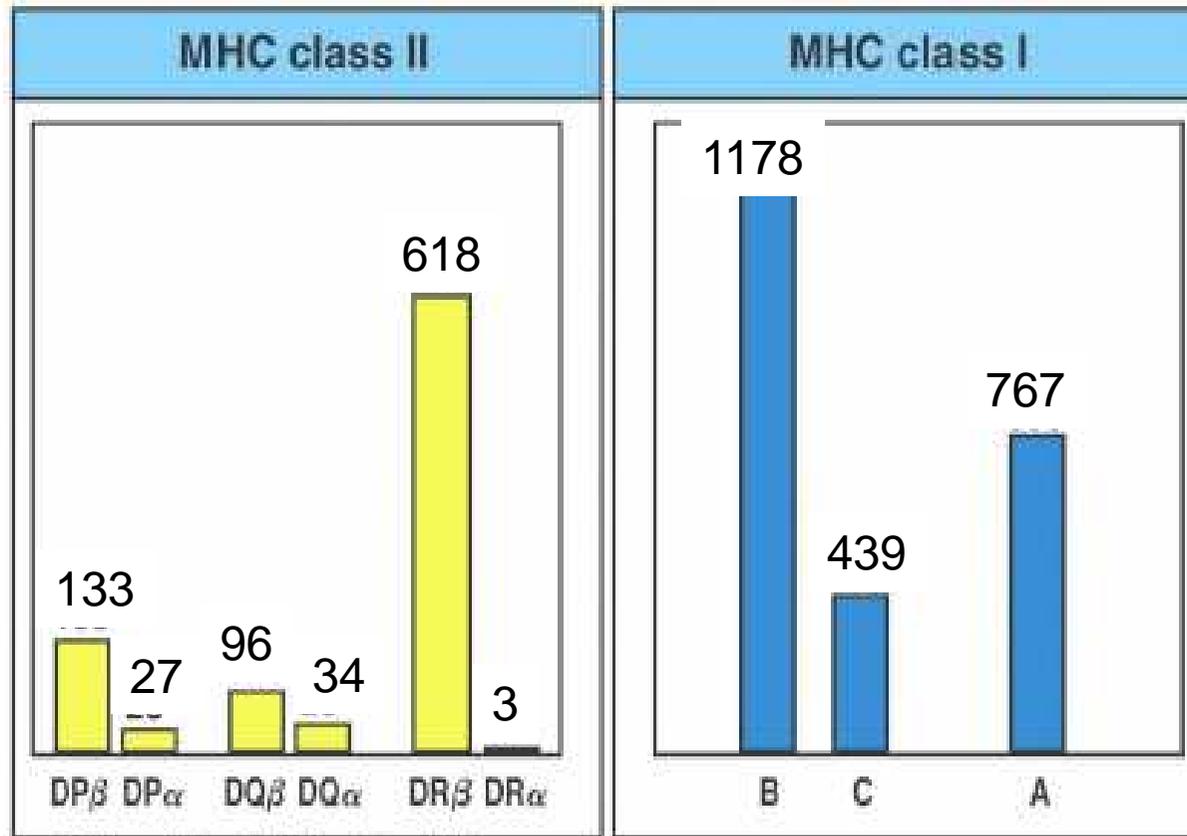


# Organisation génétique et Polymorphisme

Organisation génique du CMH humain



# Polymorphisme du CMH

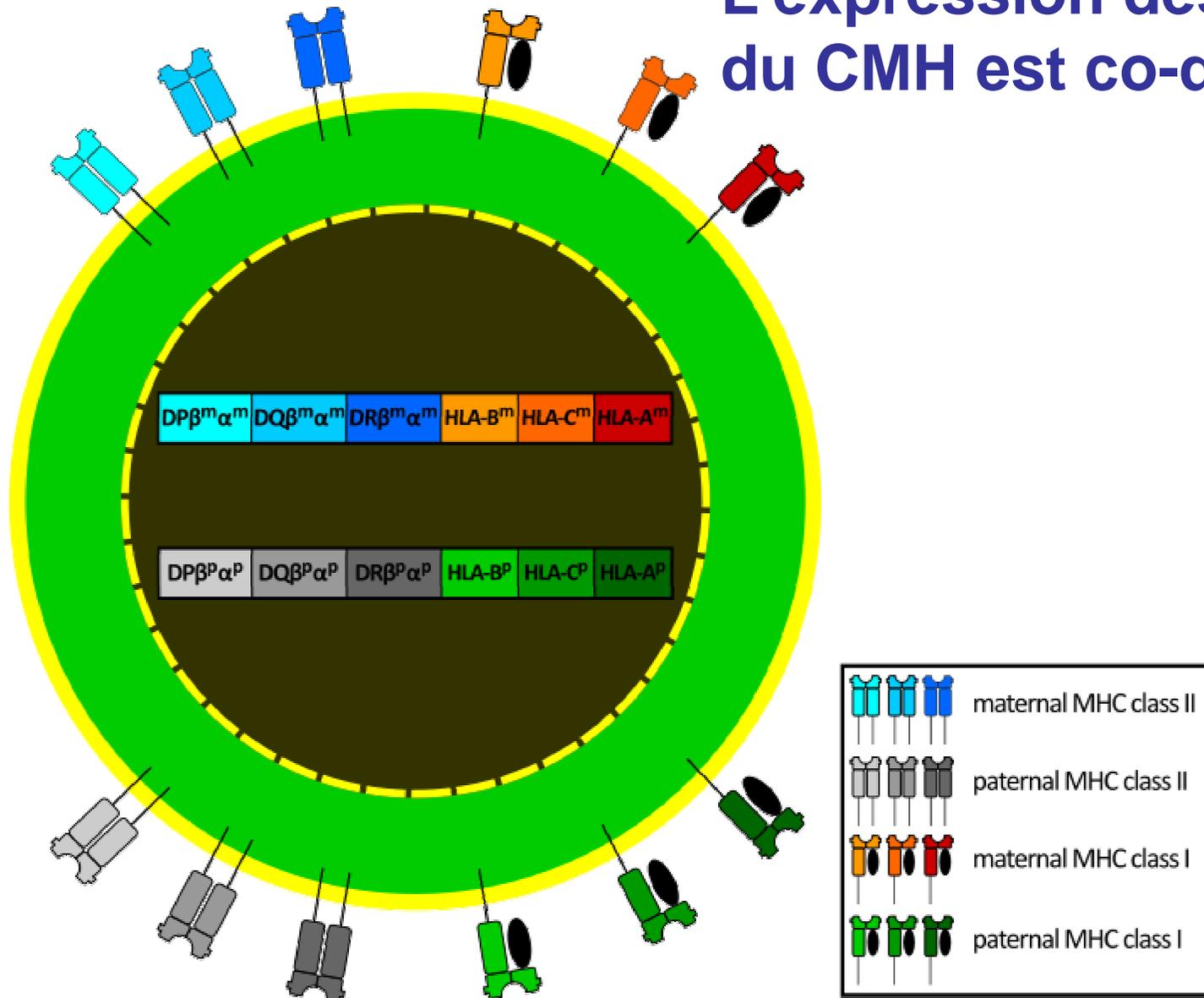


*variants alléliques*

Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

Les gènes du CMH sont les plus polymorphiques de tout le génome

# L'expression des gènes du CMH est co-dominante



## Expression tissulaire des molécules du CMH-I et CMH-II

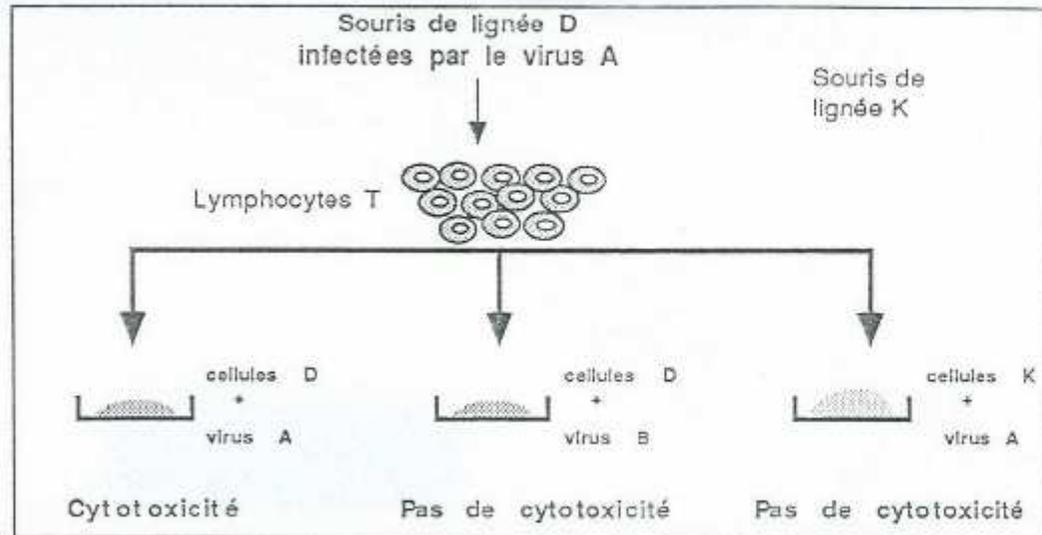
Tissu	CMH-I	CMH-II
<b>Tissus lymphoïdes</b>		
cellules T	+++	- *
cellules B	+++	+++
macrophages	+++	++
autres CPA (cell. langerhans, CD..)	+++	+++
cellules épithéliales du thymus	+	+++
<b>Autres cellules</b>		
neutrophiles	+++	-
hepatocytes	+	-
rein	+	-
cerveau	+	- #
globules rouges	-	-

\* les T activées chez l'homme expriment du CMH-II.

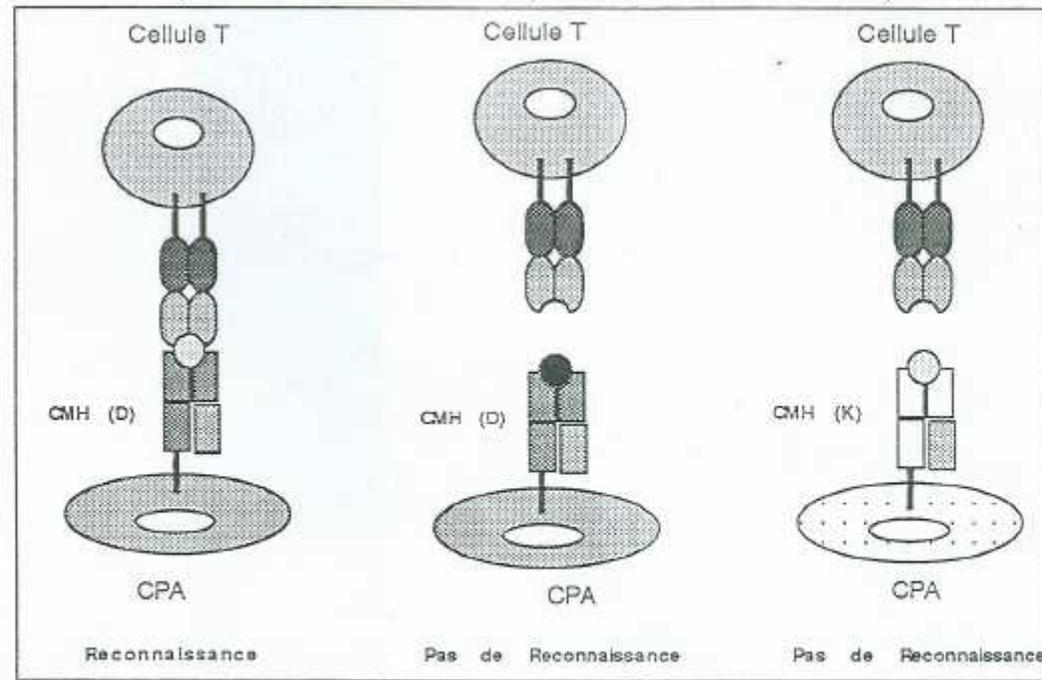
# la plupart des types cellulaires n'expriment pas du CMH-II sauf la microglie

# Restriction au CMH

Expérience démontrant l'existence d'une restriction au CMH du "soi" dans la reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T

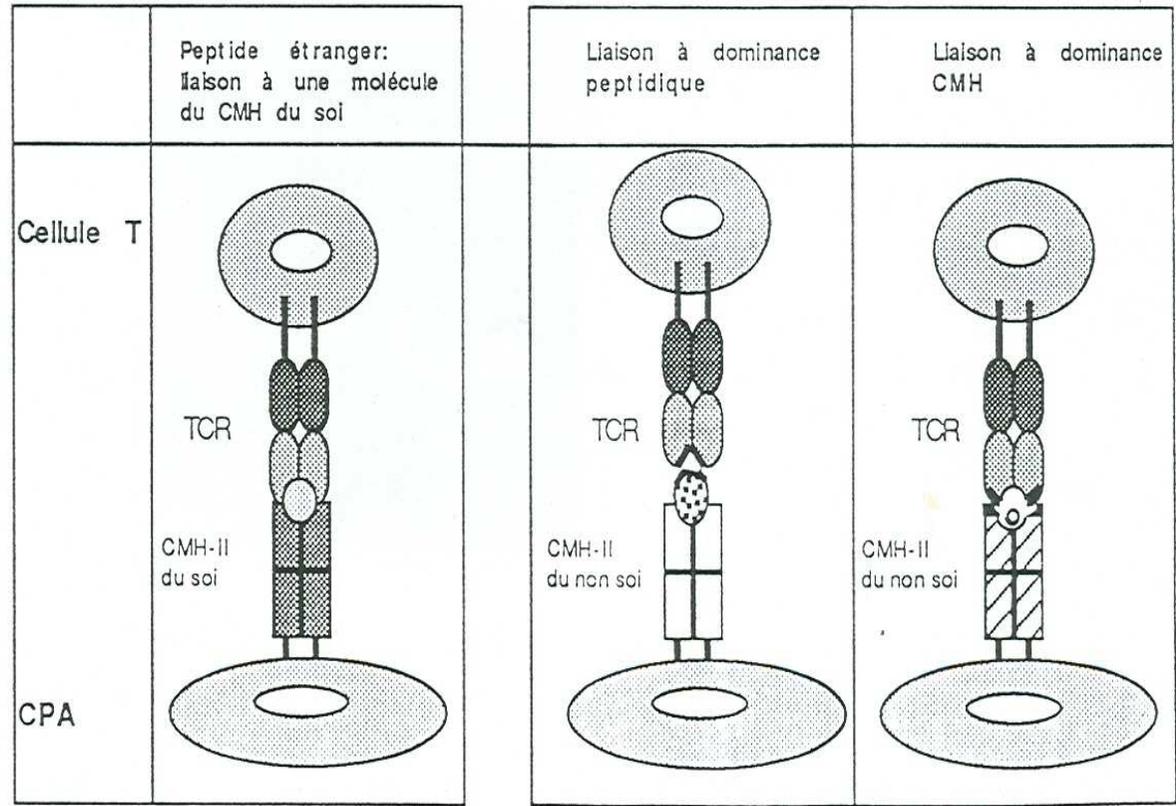


Interprétation

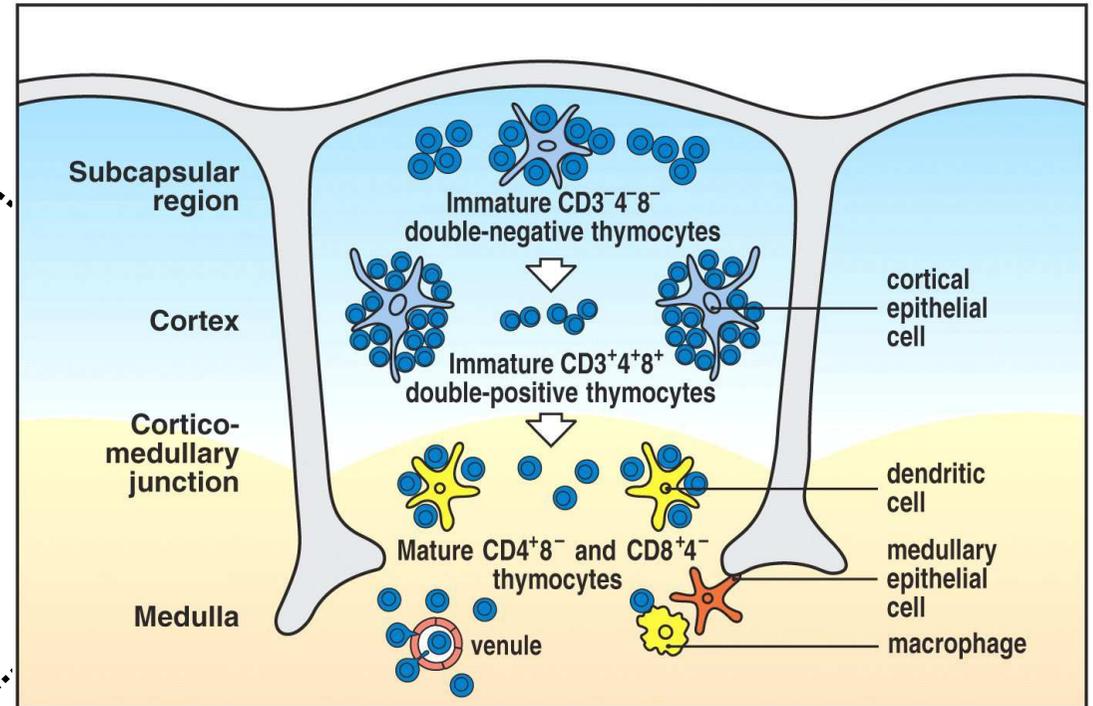
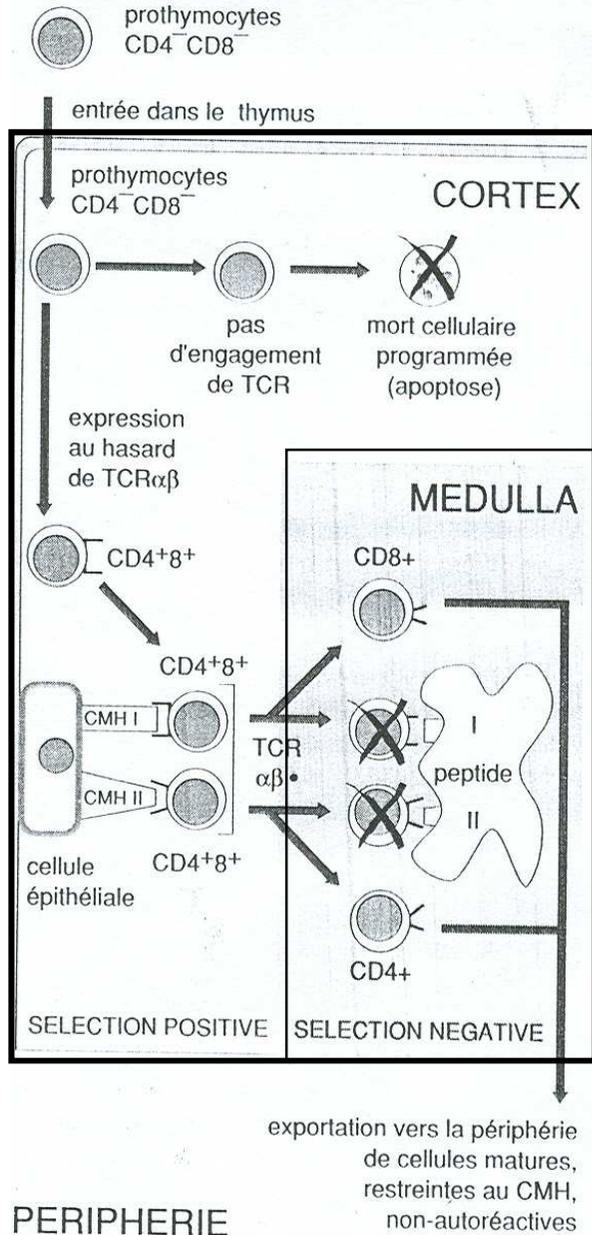


Alloréactivité

Deux modes de reconnaissance croisée pouvant expliquer l'alloréactivité



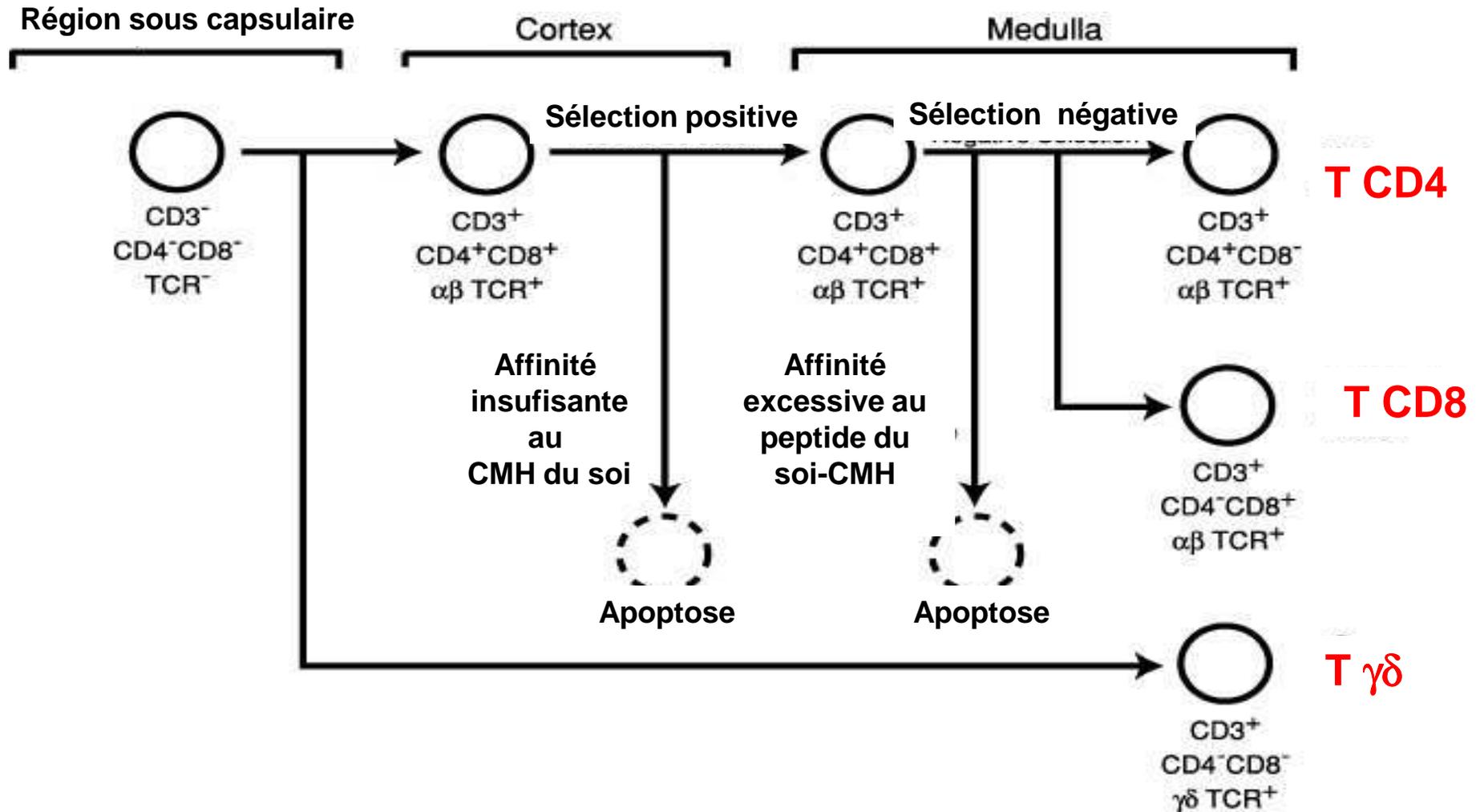
# Développement et sélection des lymphocytes T dans le thymus



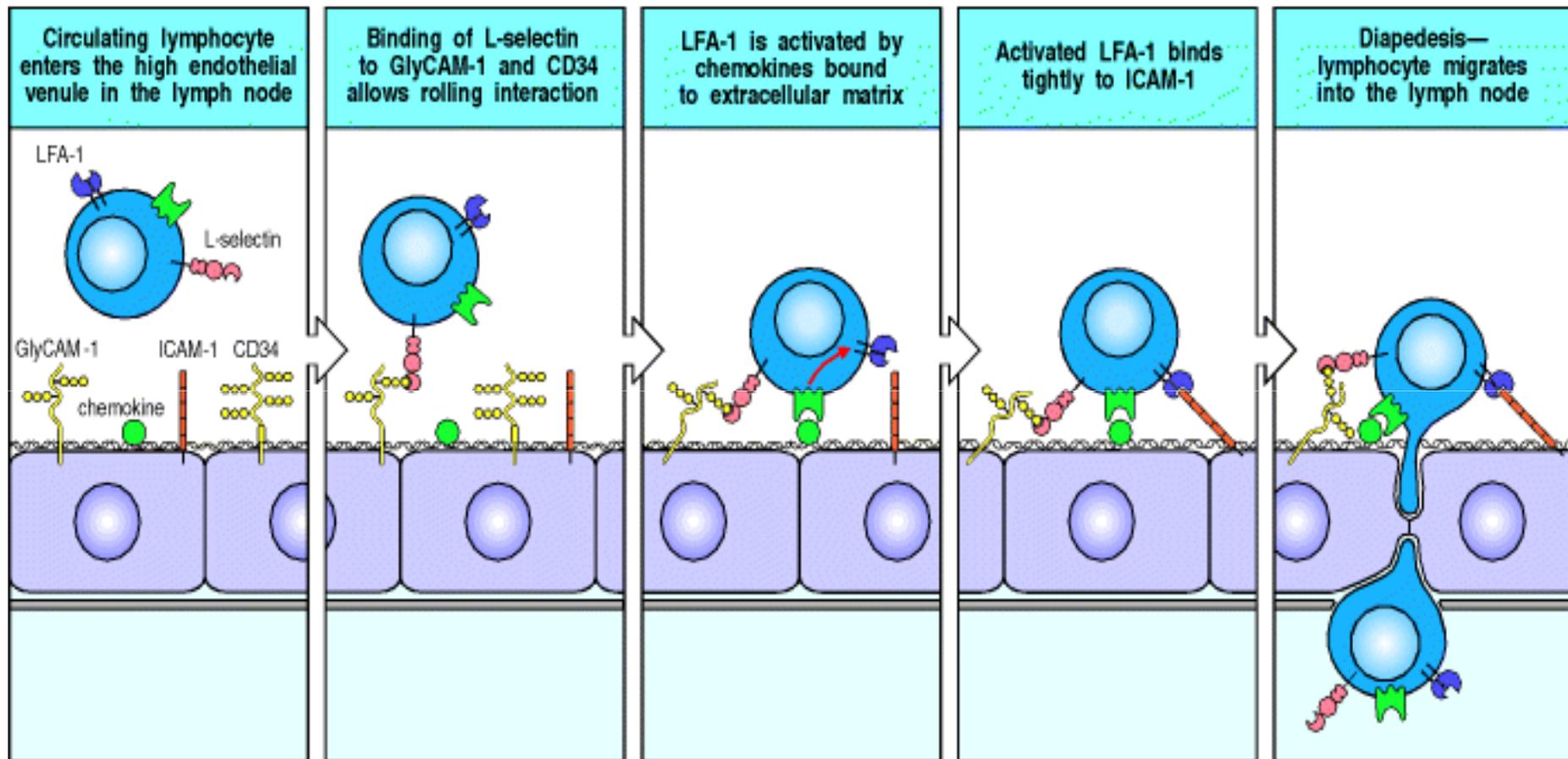
## Différenciation intra-thymique

- Réarrangement des gènes du TCR
- Expression du TCR associé à CD3
- Multiplication des thymocytes et sélection

## Développement et sélection des lymphocytes T dans le thymus (bis)



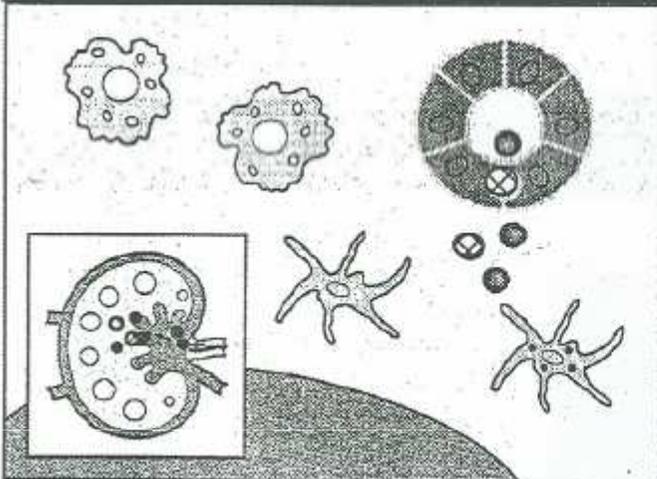
## Passage des lymphocytes à travers les veinules post capillaires



**Interaction des cellules T naïves avec l'Ag dans les organes lymphoïdes périphériques**

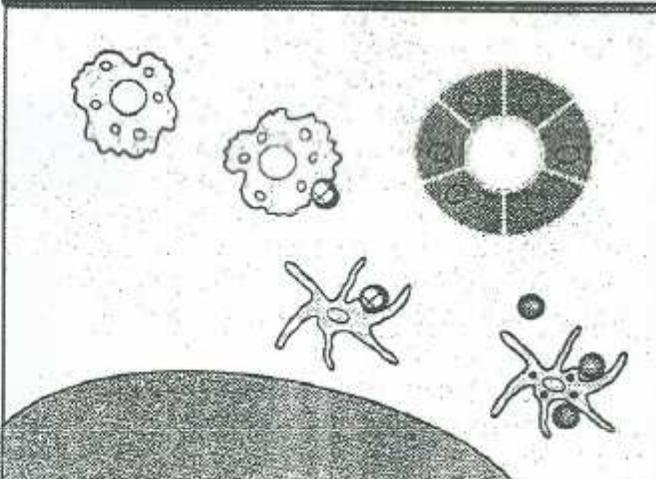
1

Les cellules T entrent dans le ganglion lymphatique à travers l'épithélium cubique des veinules dans le cortex



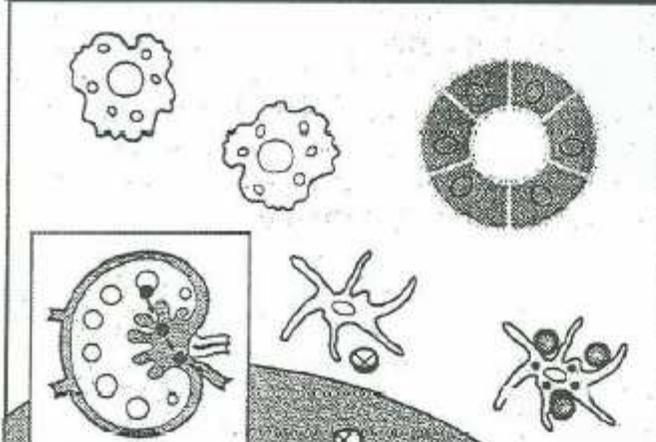
2

Les cellules T criblent l'antigène présenté par les macrophages et les cellules dendritiques



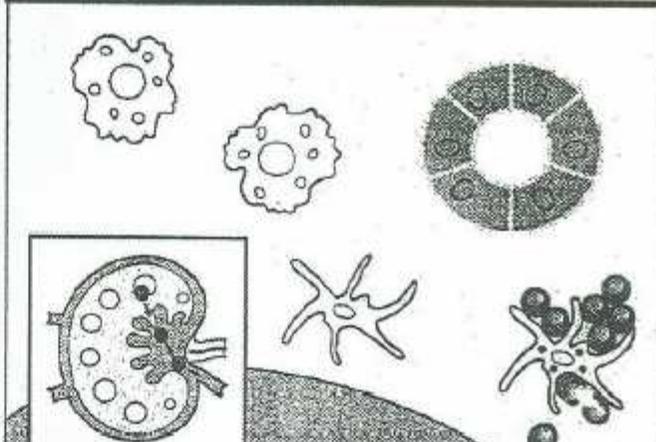
3

Les cellules T qui ne rencontrent pas d'Ag spécifique quittent le ganglion par les vaisseaux lymphatiques efférents

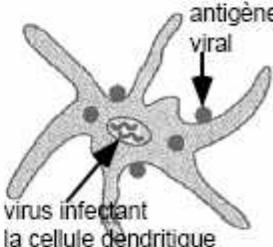
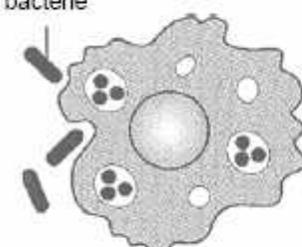
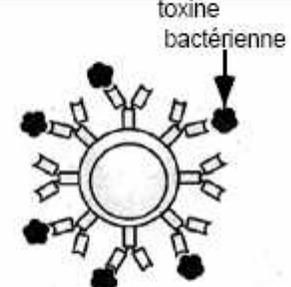
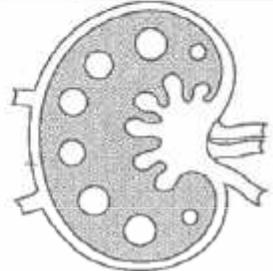
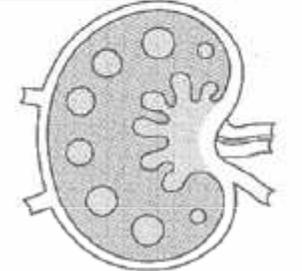
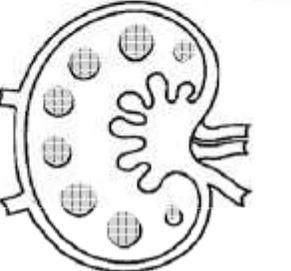


4

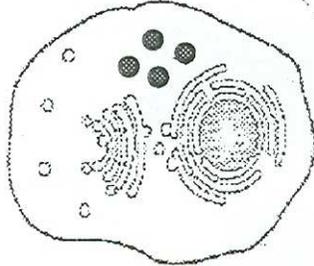
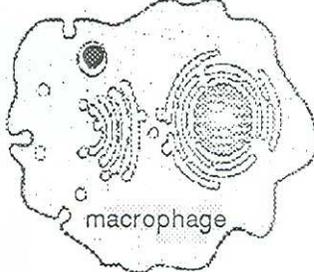
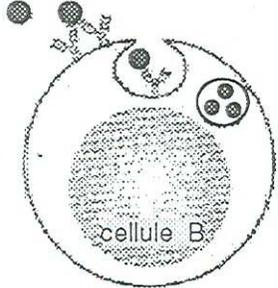
Les cellules T qui rencontrent l'Ag prolifèrent et commencent à se différencier en cellules effectrices



## Les cellules présentatrices de l'Ag

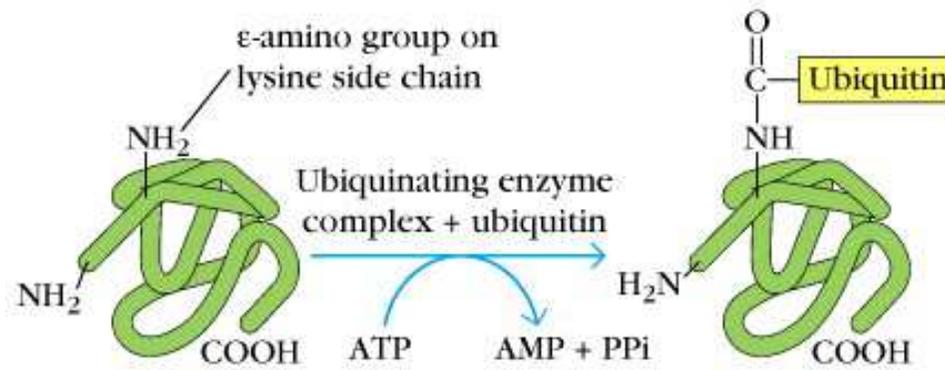
Propriétés/ distribution	CPA	Cellules dendritiques (cellules réticulées interdigitées)	Macrophages	Cellules B
Principales cellules présentatrices de l'Ag				
Distribution dans les ganglions lymphatiques				
Localisation principale		Tissu lymphoïde Tissu conjonctif Epithéliums	Tissu lymphoïde Tissu conjonctif Cavités corporelles	Tissu lymphoïde Sang périphérique
Capture de l'Ag		Phagocytose par des CD tissulaires +++ Infection virale +++	Phagocytose +++	Récepteur spécifique de l'Ag (Ig) ++++
Expression du CMH		Constitutive ++++	Inductible par des bactéries et cytokines + à +++	Constitutive, augmentation après activation +++ à ++++
Principaux Ag présentés		Virus	Bactéries extracellulaires et vésiculaires	Toxines Virus Bactéries
Signal co-stimulateur		Constitutive ++++	Inductible - à +++	Inductible - à +++

**Localisation des antigènes dans les compartiments cellulaires, leurs apprêtement et présentation aux lymphocytes T**

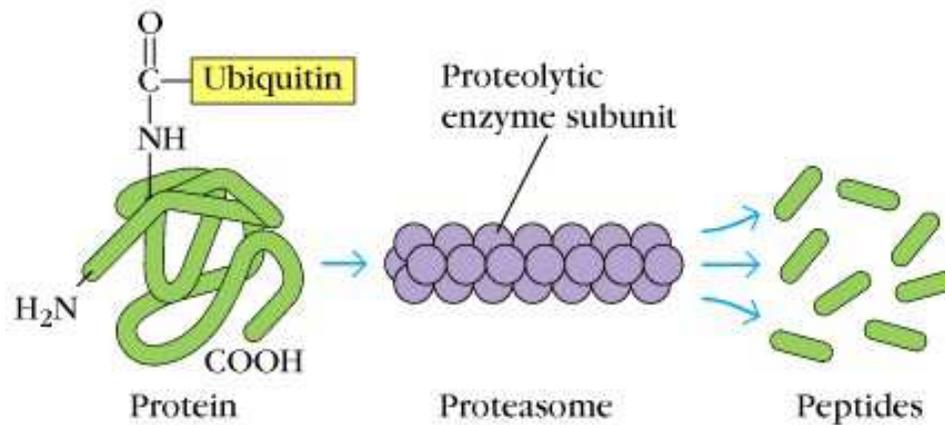
Pathogènes	Pathogènes cytosoliques	Pathogènes intra-vésiculaires	Pathogènes extra-cellulaires et toxines
Localisation des Ag dans différents compartiments cellulaire		 macrophage	 cellule B
Dégradation dans	cytoplasme	vésicules acidifiées	vésicules acidifiées
Peptides liés à	CMH-I	CMH-II	CMH-II
Présenté à	lymphocytes T CD8	lymphocytes T CD4	lymphocytes T CD4
Effet sur la cellule présentatrice	mort cellulaire	activation pour tuer les bactéries et parasites intracellulaires	activation des B pour sécréter des Ig afin d'éliminer les bactéries et toxines extracellulaires

# Ubiquitine et protéasome

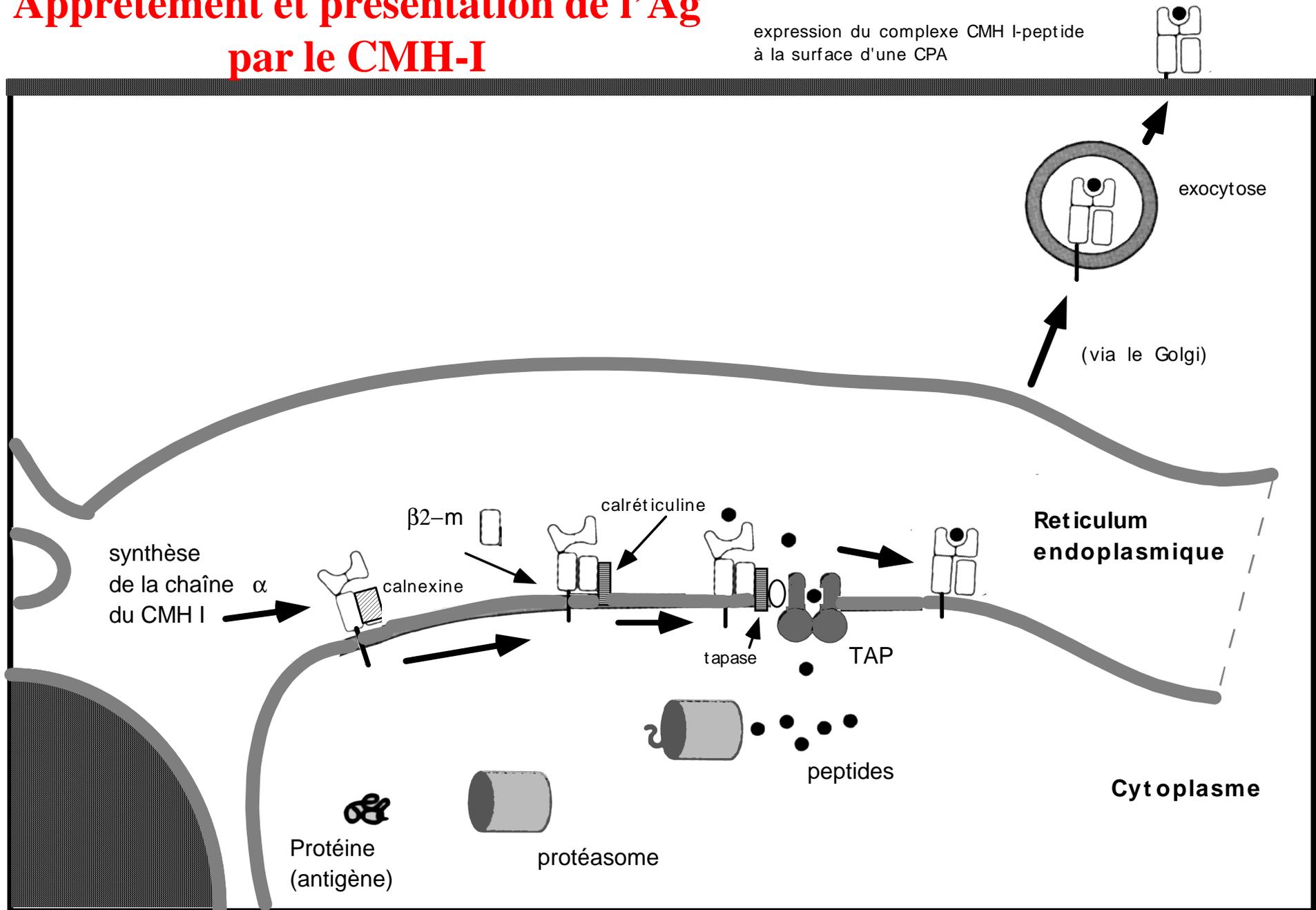
(a)



(b)

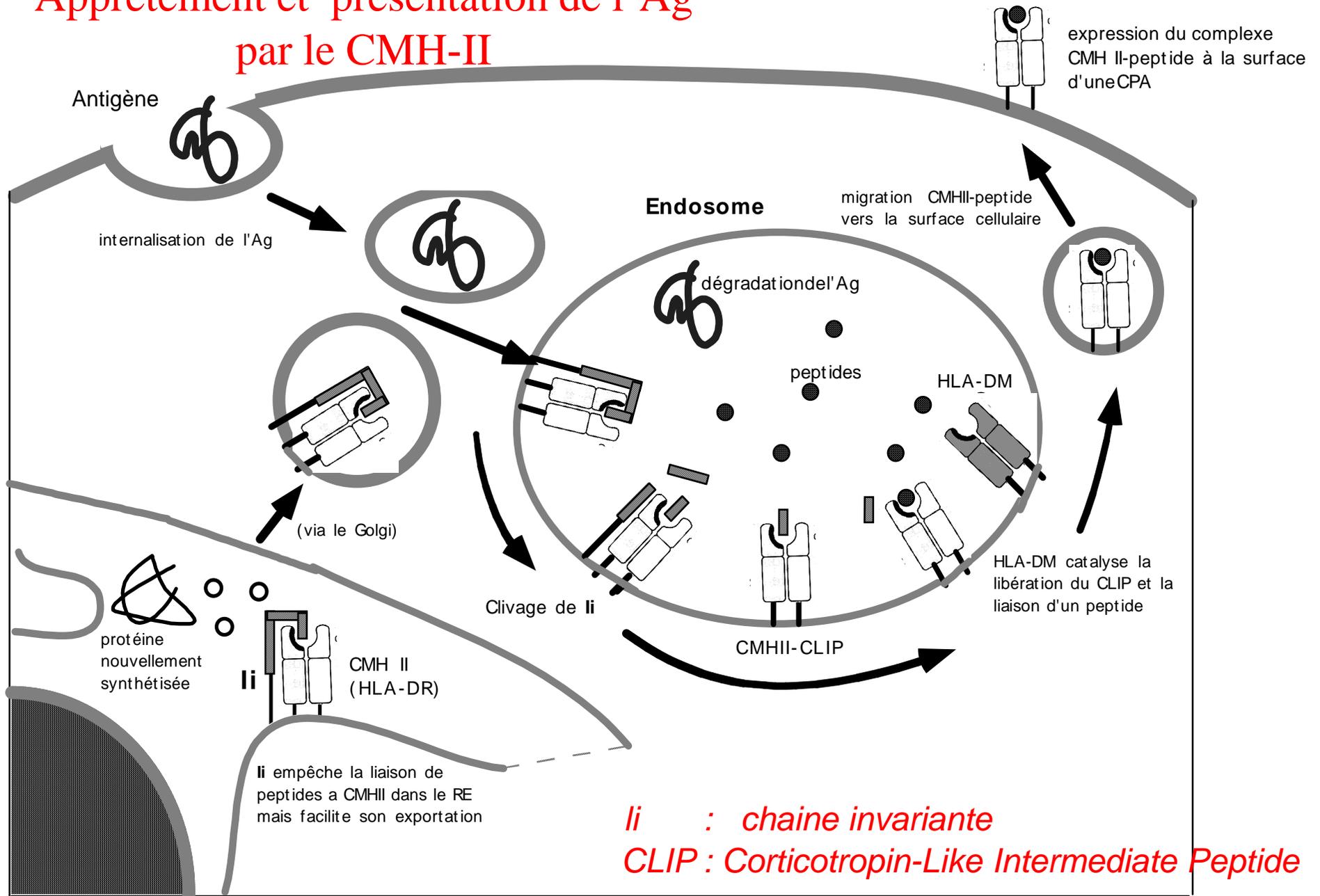


# Apprêtement et présentation de l'Ag par le CMH-I

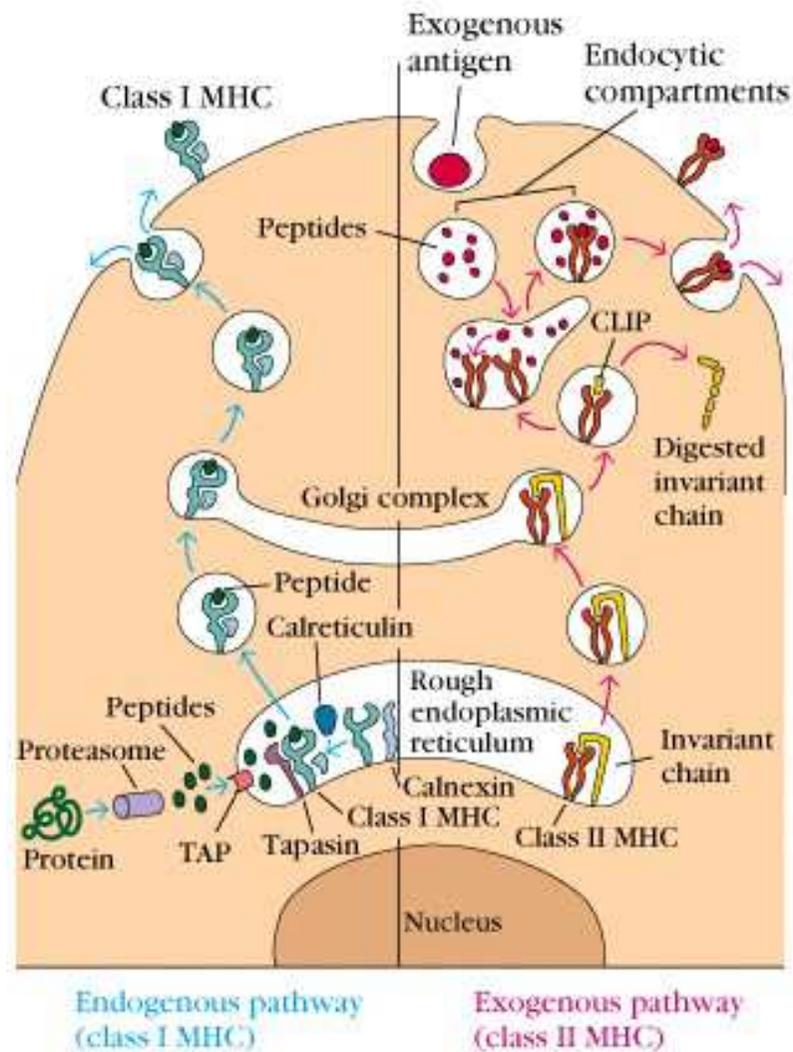


(TAP) Transporter associated with antigen presenting

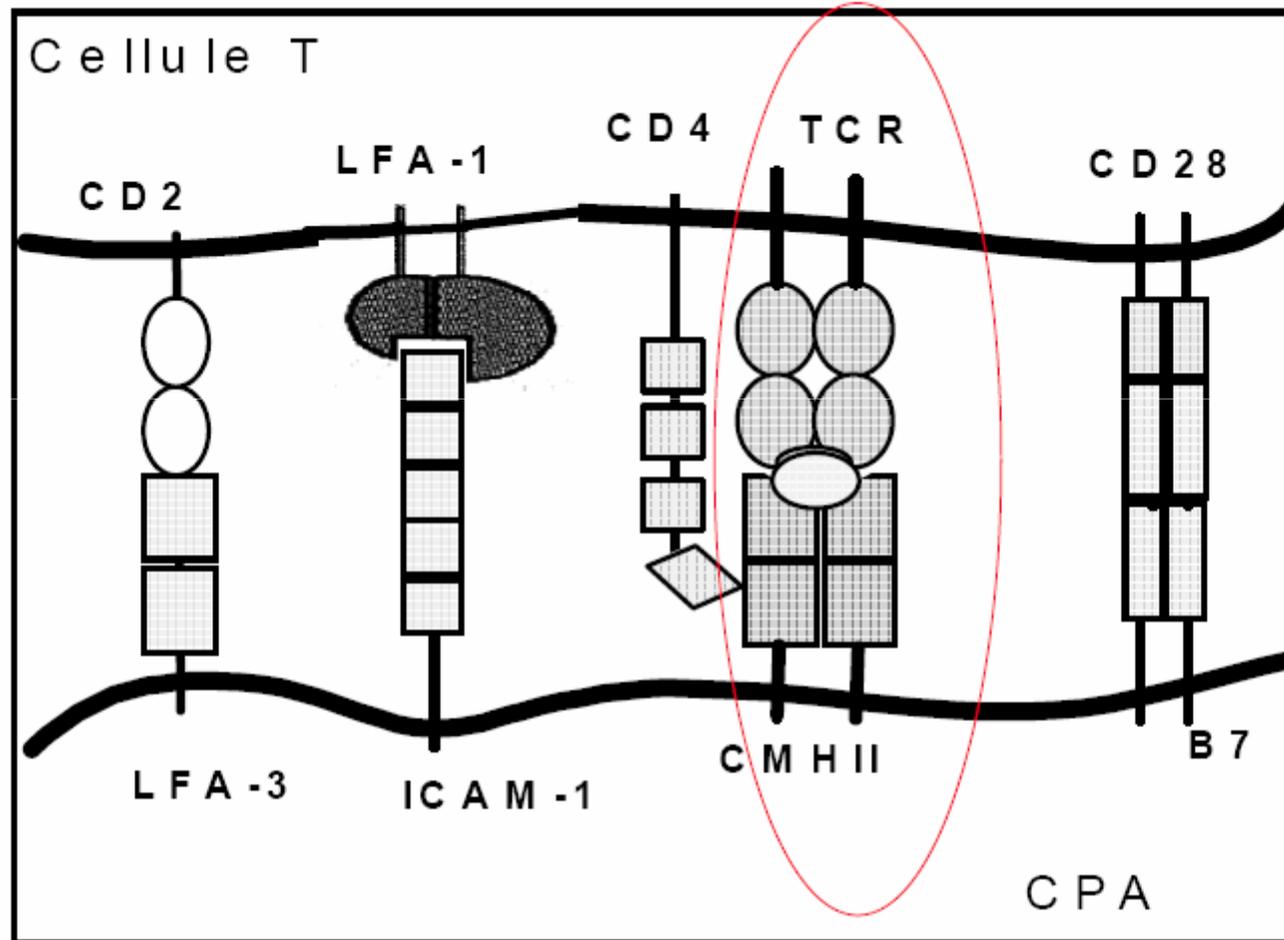
# Apprêtement et présentation de l'Ag par le CMH-II



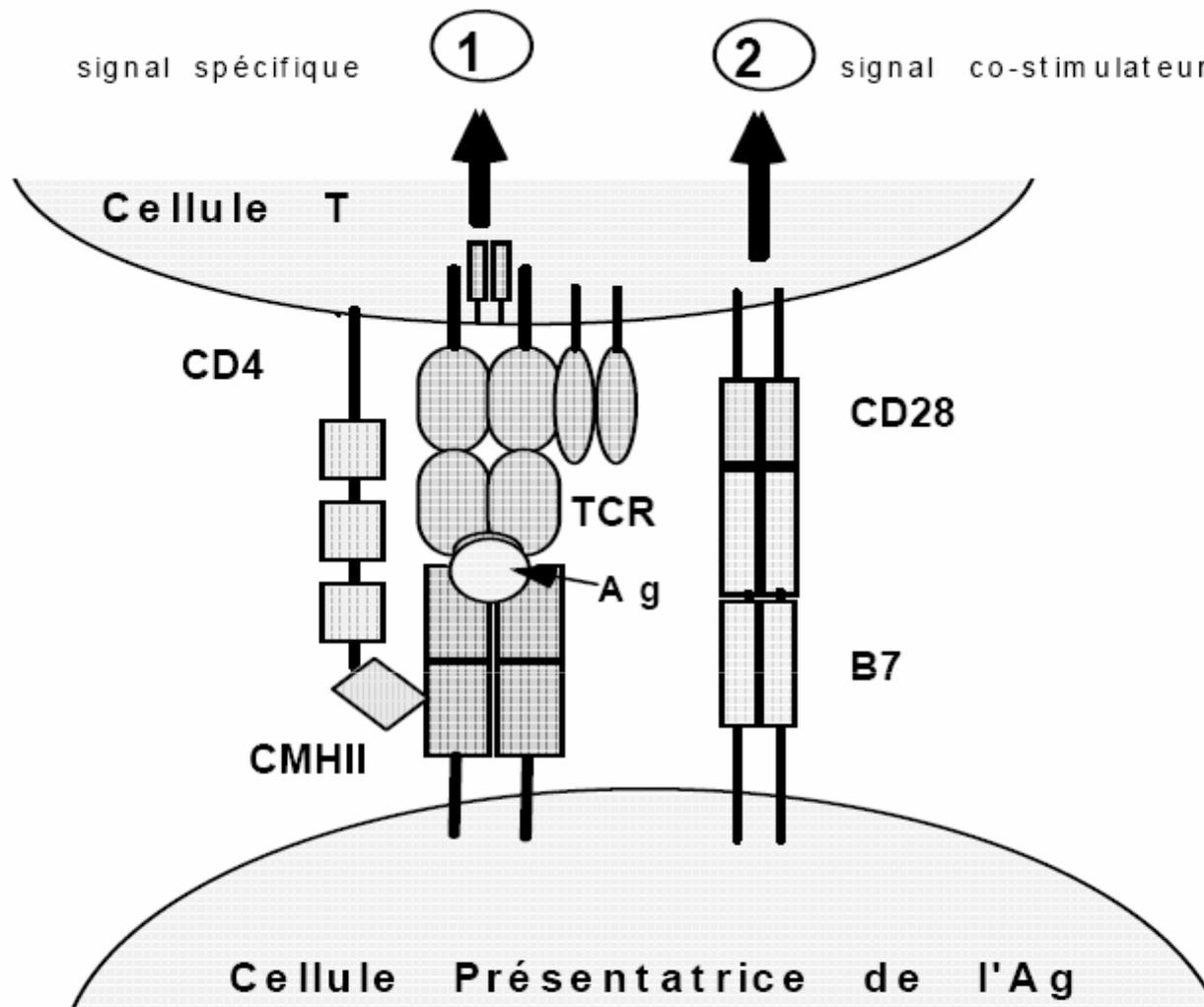
# Comparaison des deux voies



## Principales molécules impliquées lors la présentation de l'Ag

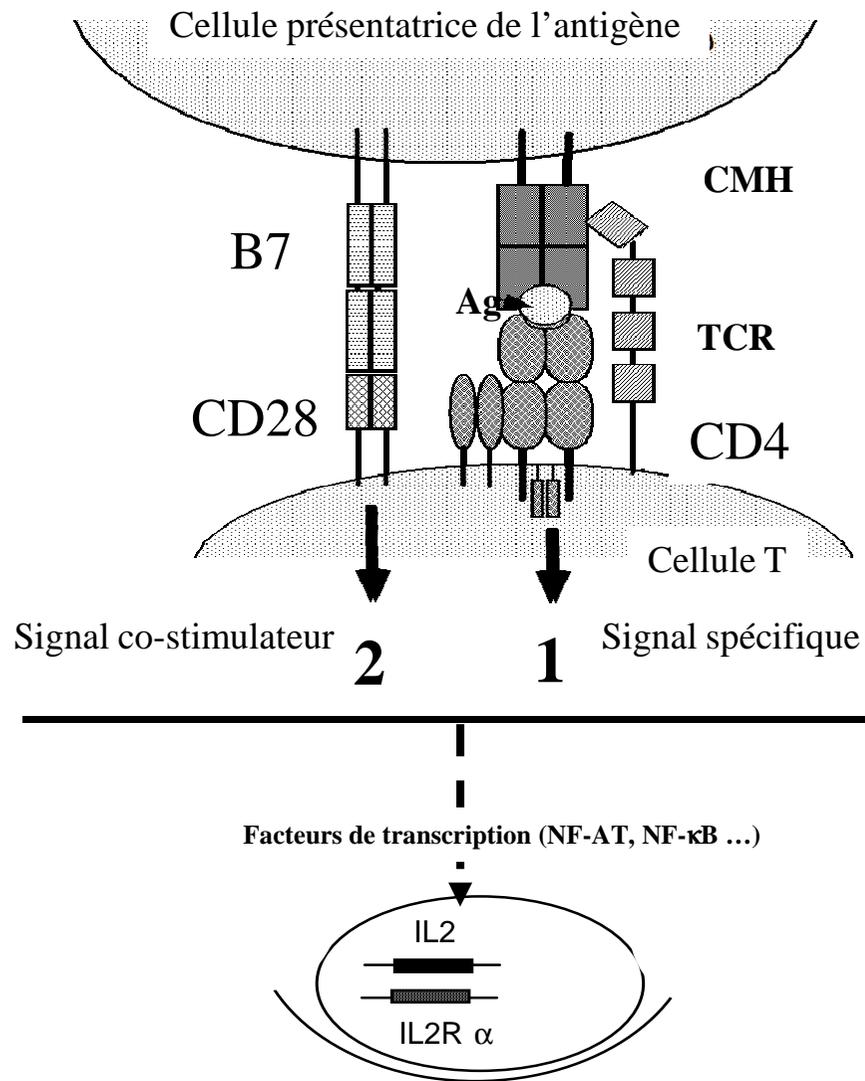


LFA : Lymphocyte Function associated Antigen  
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

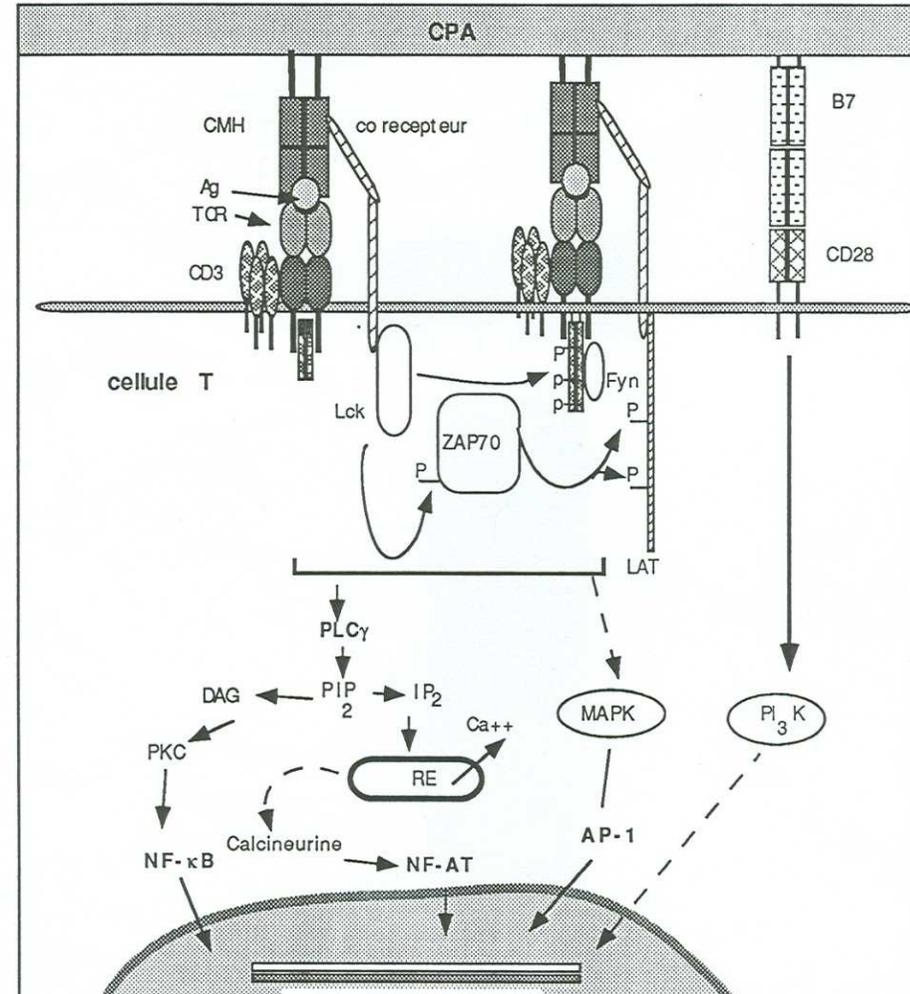


**Activation et différenciation des lymphocytes T**

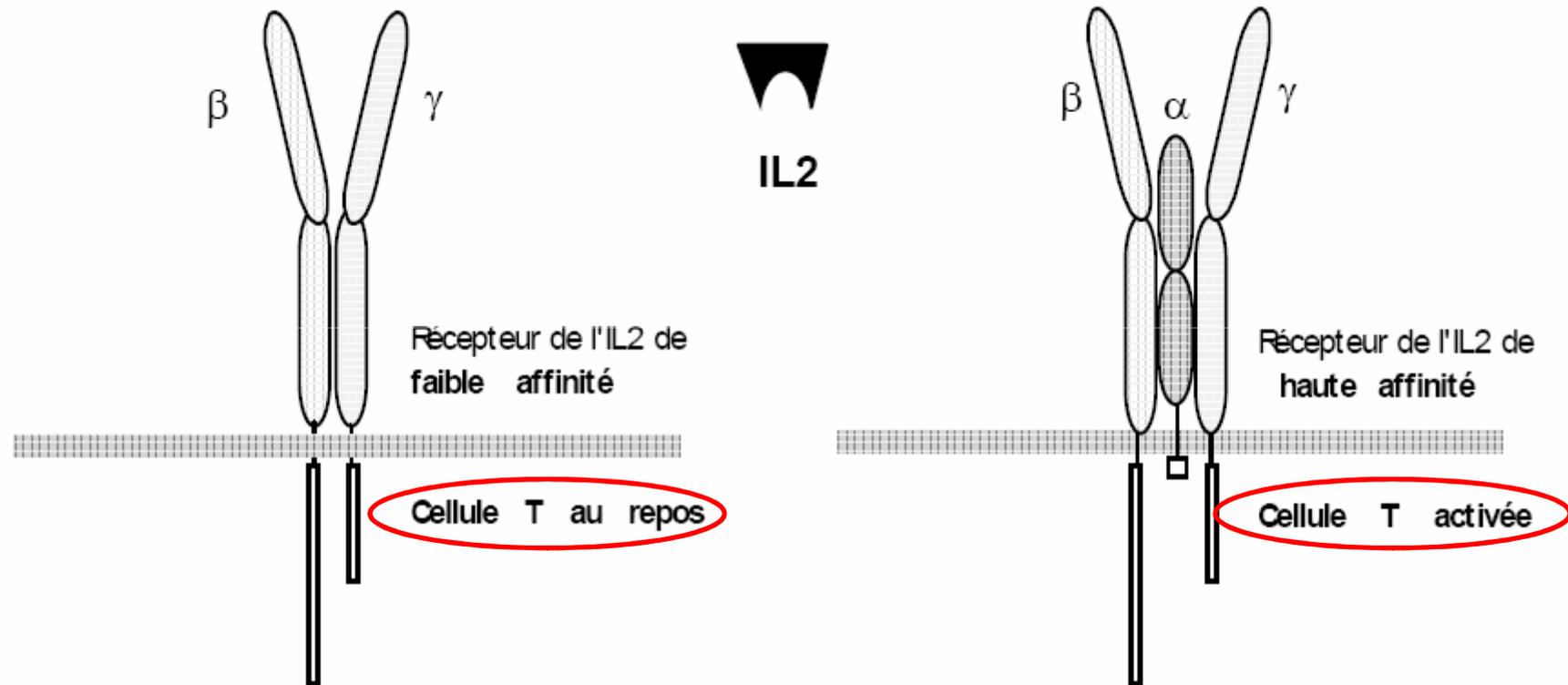
# Activation des lymphocytes T par l'antigène



## Activation lymphocytaire: signalisation intracellulaire via le TCR

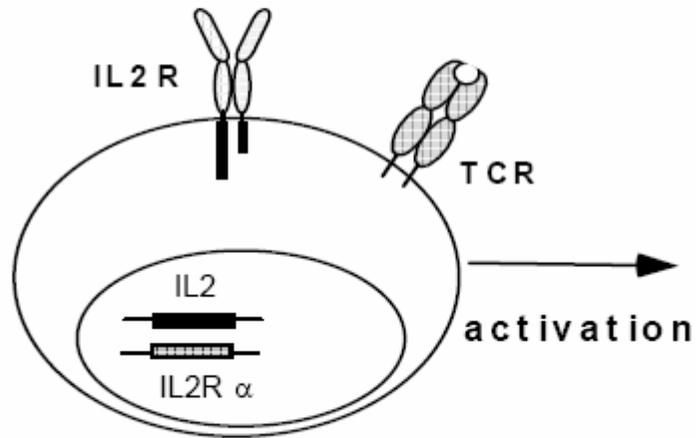


# IL2 et IL2R

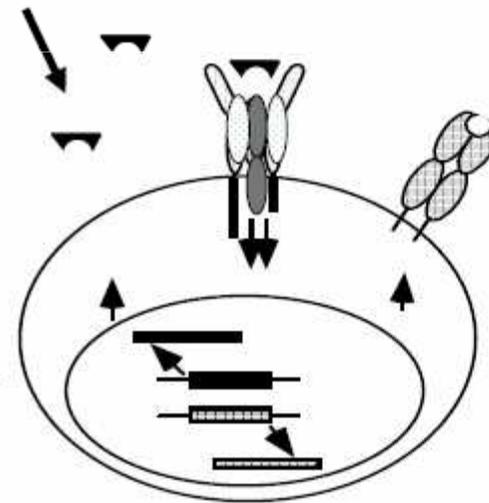
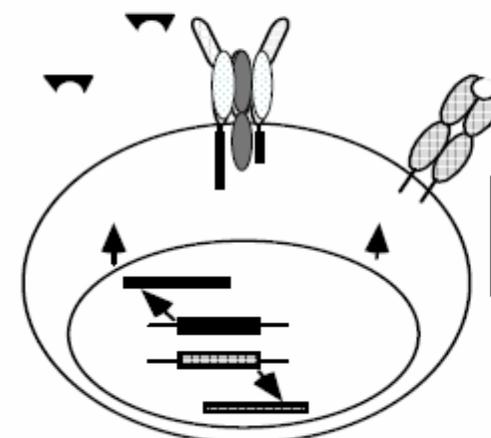


# Expansion clonale des lymphocytes T: rôle de l'IL2 et de IL2R

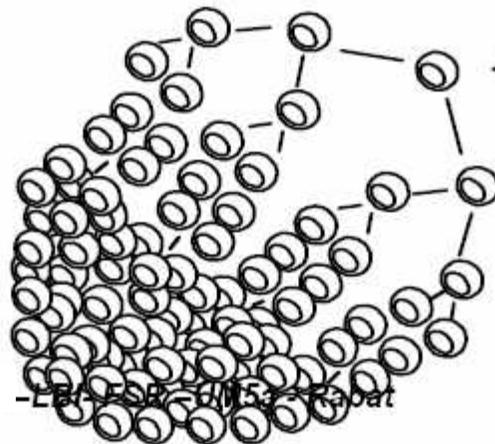
La première rencontre de la cellule T avec l'Ag spécifique en présence du signal costimulateur déclenche l'entrée de la cellule T en cycle de division et, en même temps induit la synthèse d'IL2 et d'IL2R $\alpha$



Cellule T au repos

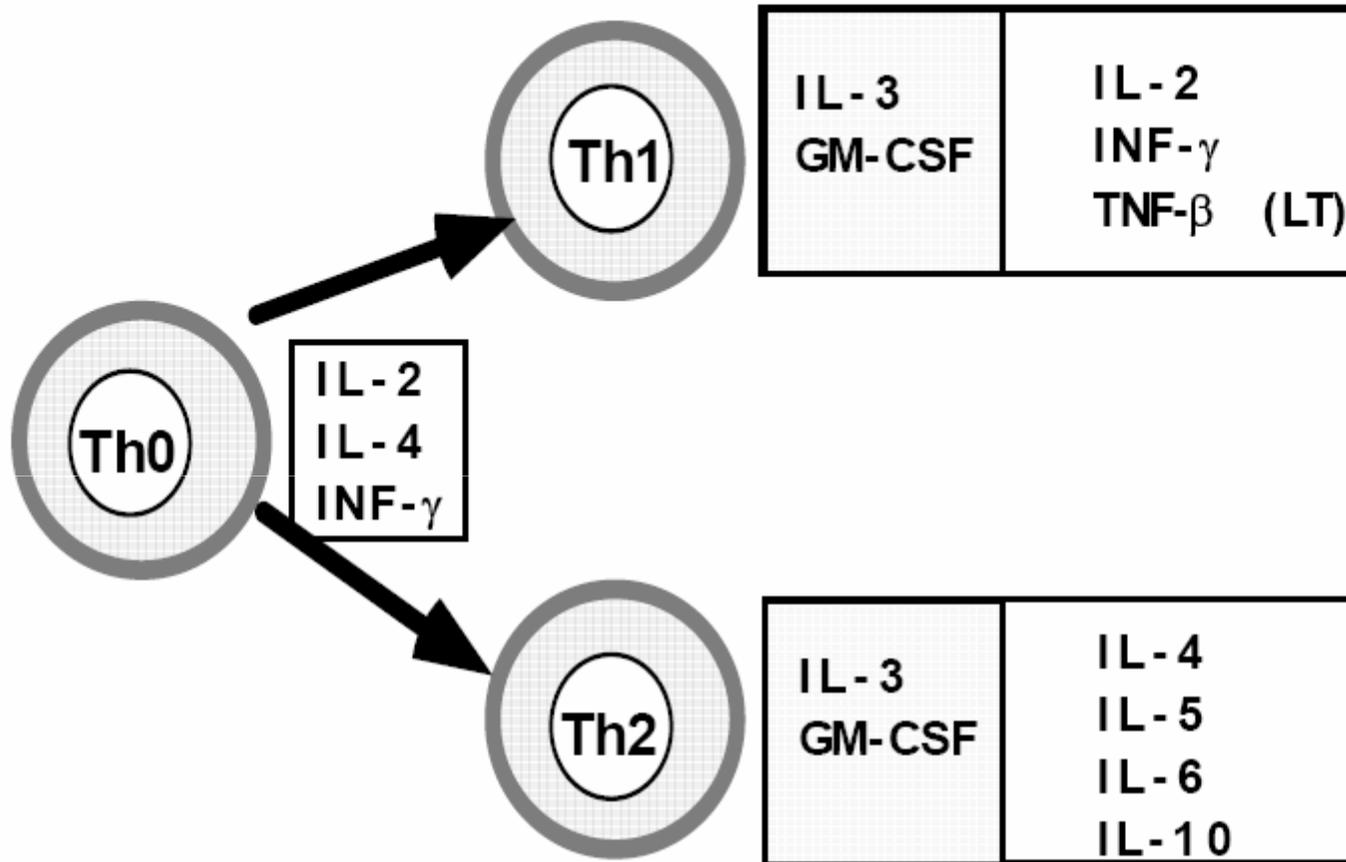


## Expansion clonale



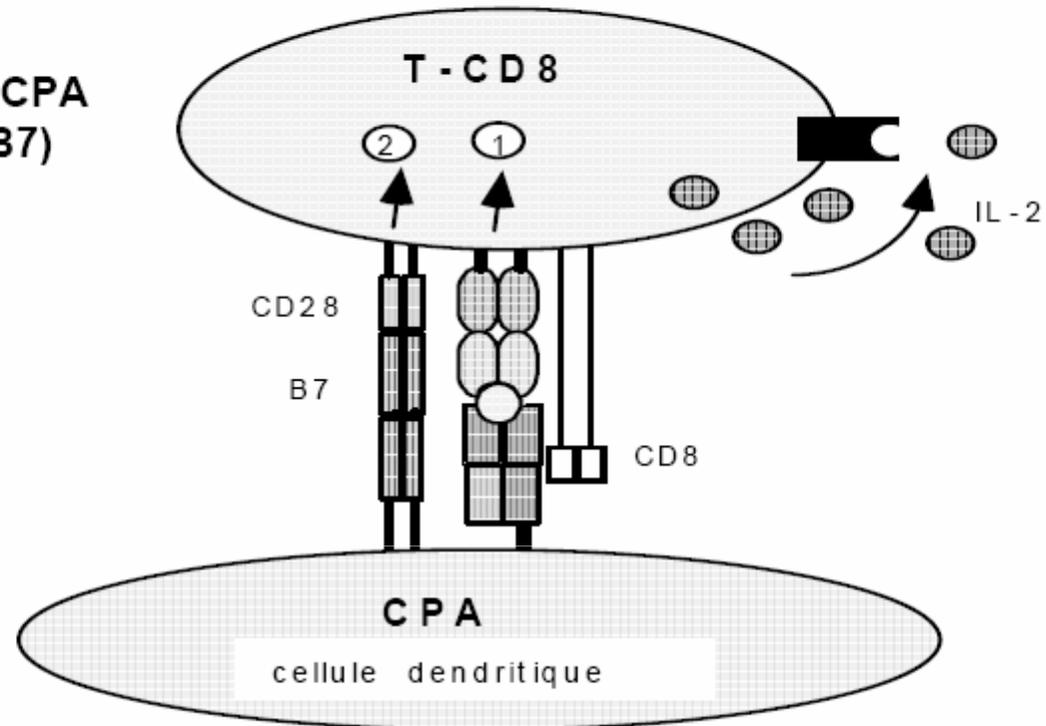
Les cellules activées peuvent se diviser et donner naissance en quelques jours à des centaines de descendances qui expriment le même TCR.

## Différenciation des lymphocytes T CD4

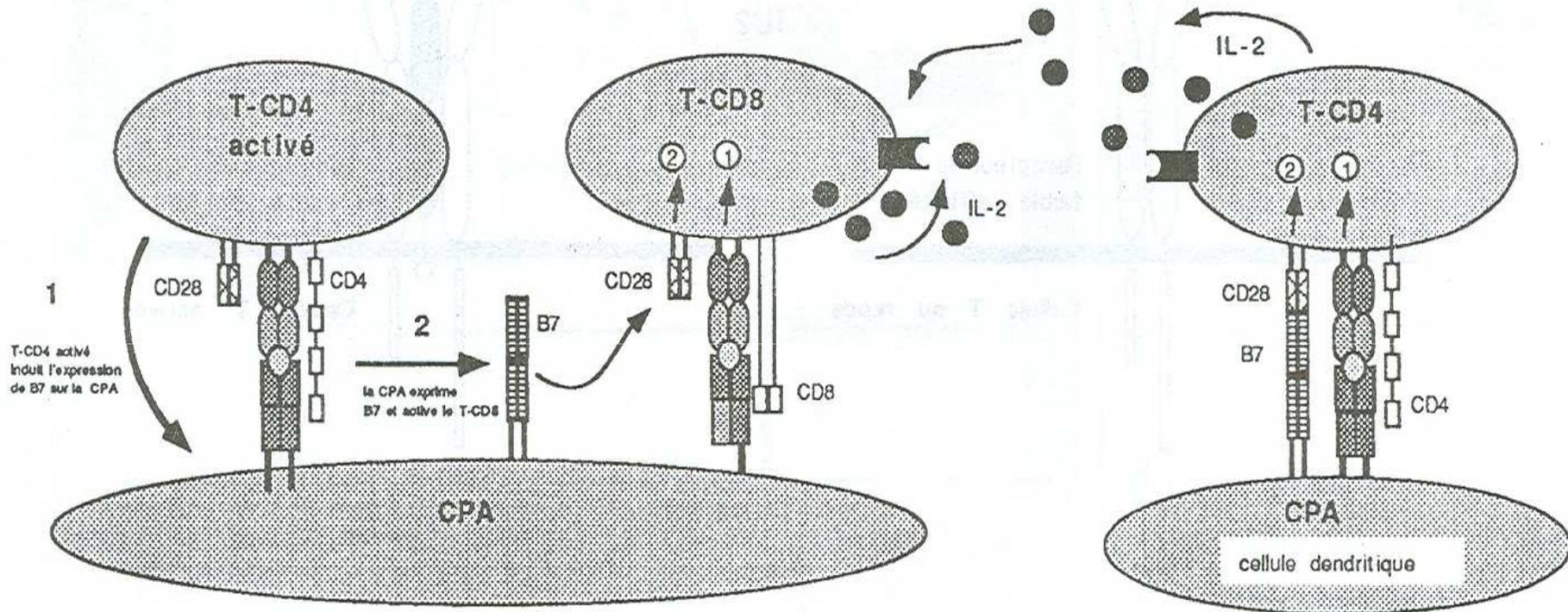


# Activation et différenciation des T CD8

A. Activation par une CPA puissante (exprimant B7)



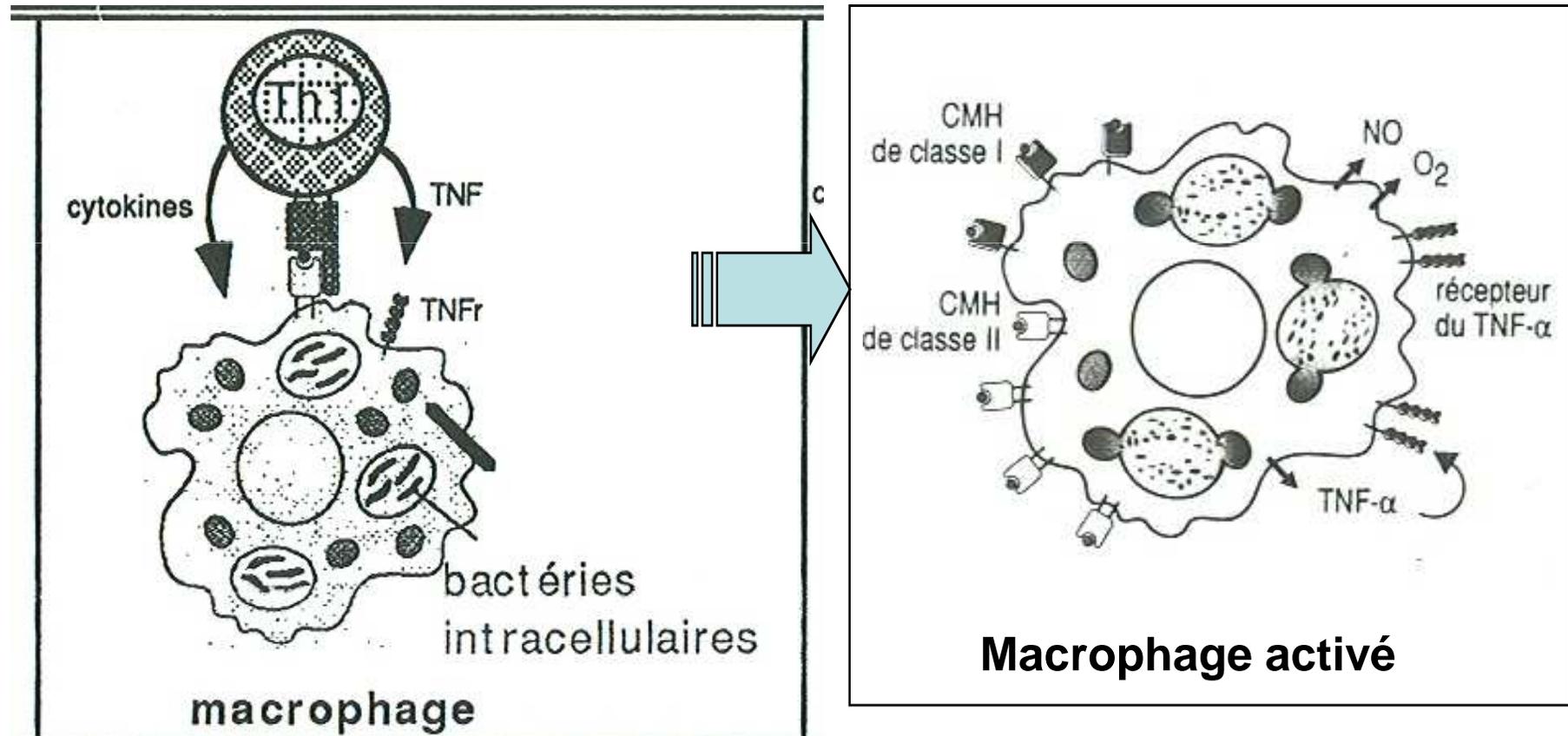
## B. Activation avec l'aide des lymphocytes T CD4



1. une cellule T CD4 effectrice active la CPA. La CPA activée exprime B7 qui co-stimule la cellule T CD8 naïve.

2. La cellule TCD4 activée par une CPA sécrète de l'IL-2 qui active la cellule CD8. 21

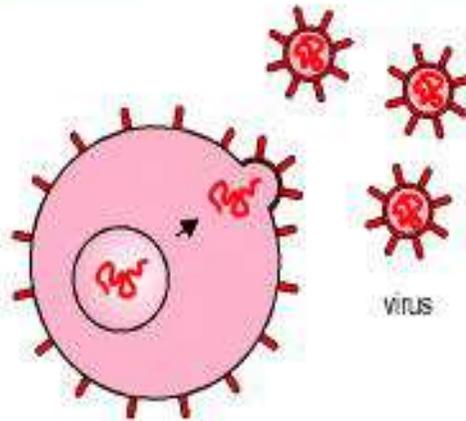
# Mécanisme d'activation des macrophages par les Th1



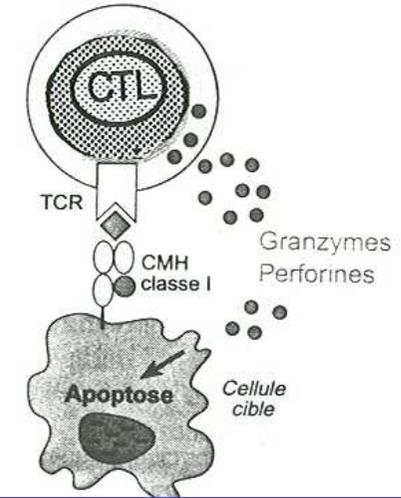
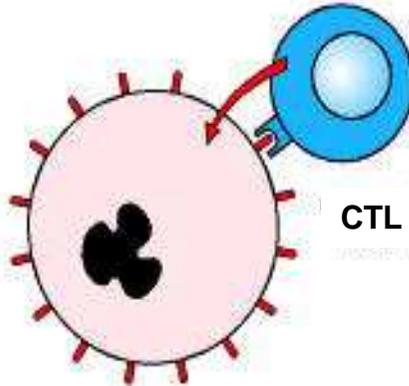
# Mécanismes de cytotoxicité des lymphocytes T CD8 (CTL)

## Cytotoxicité par les cytotoxines

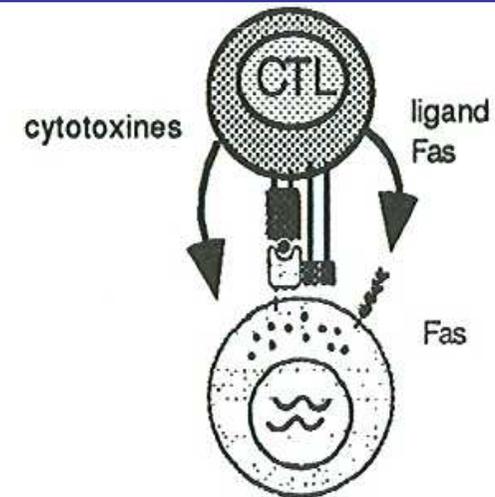
Cellule infectée par un virus



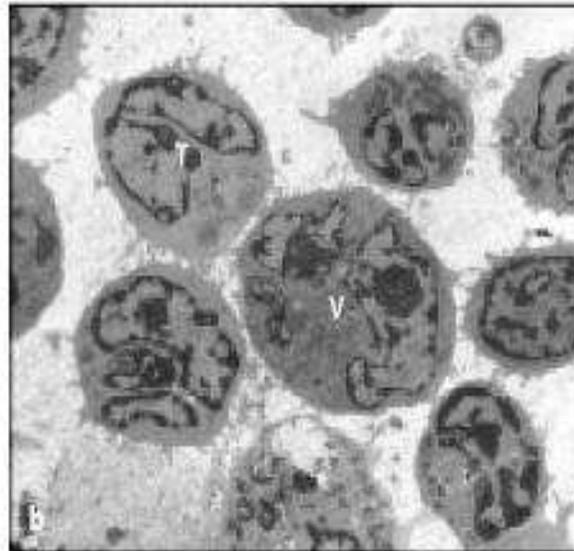
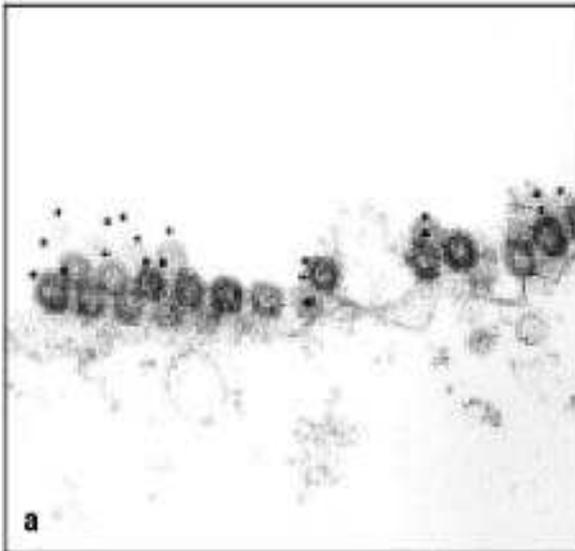
Les CTL tuent les cellules infectées



## Cytotoxicité par le ligand Fas

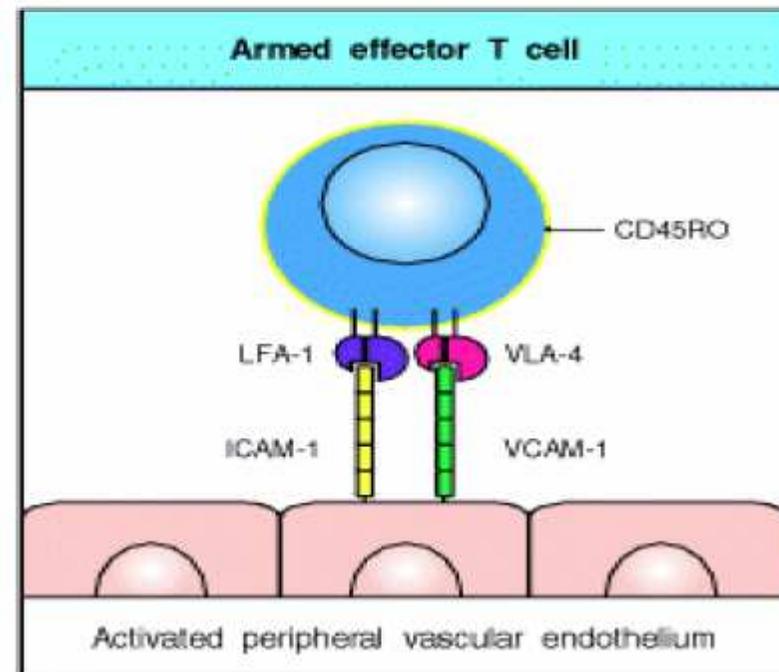
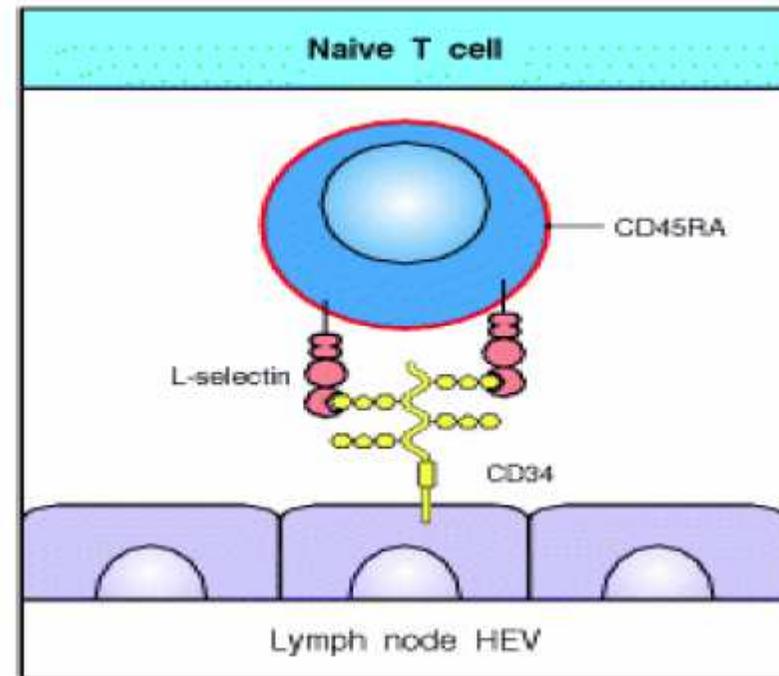
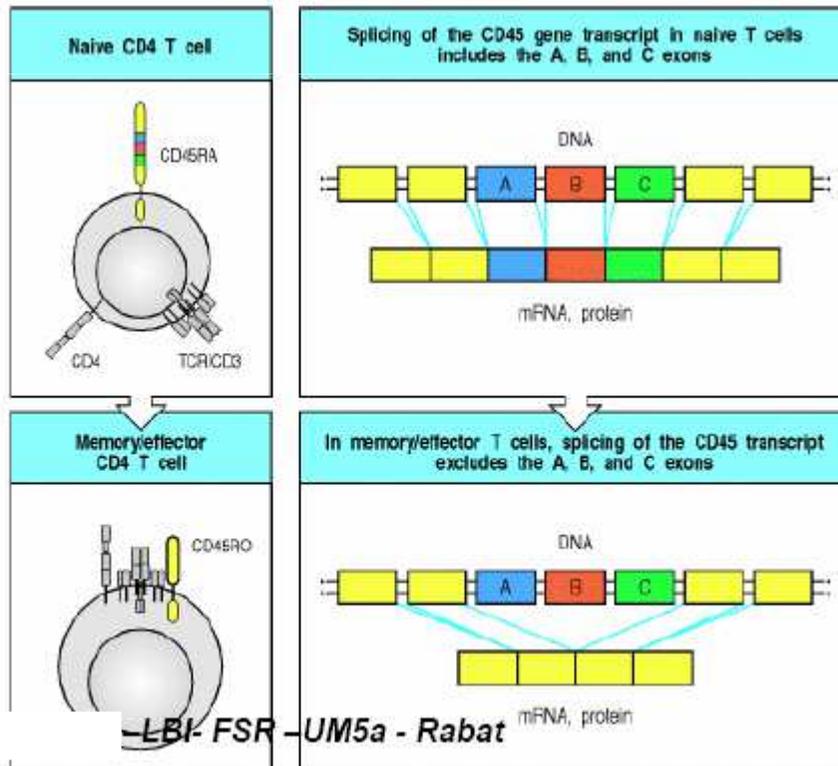


cellule infectée par un virus

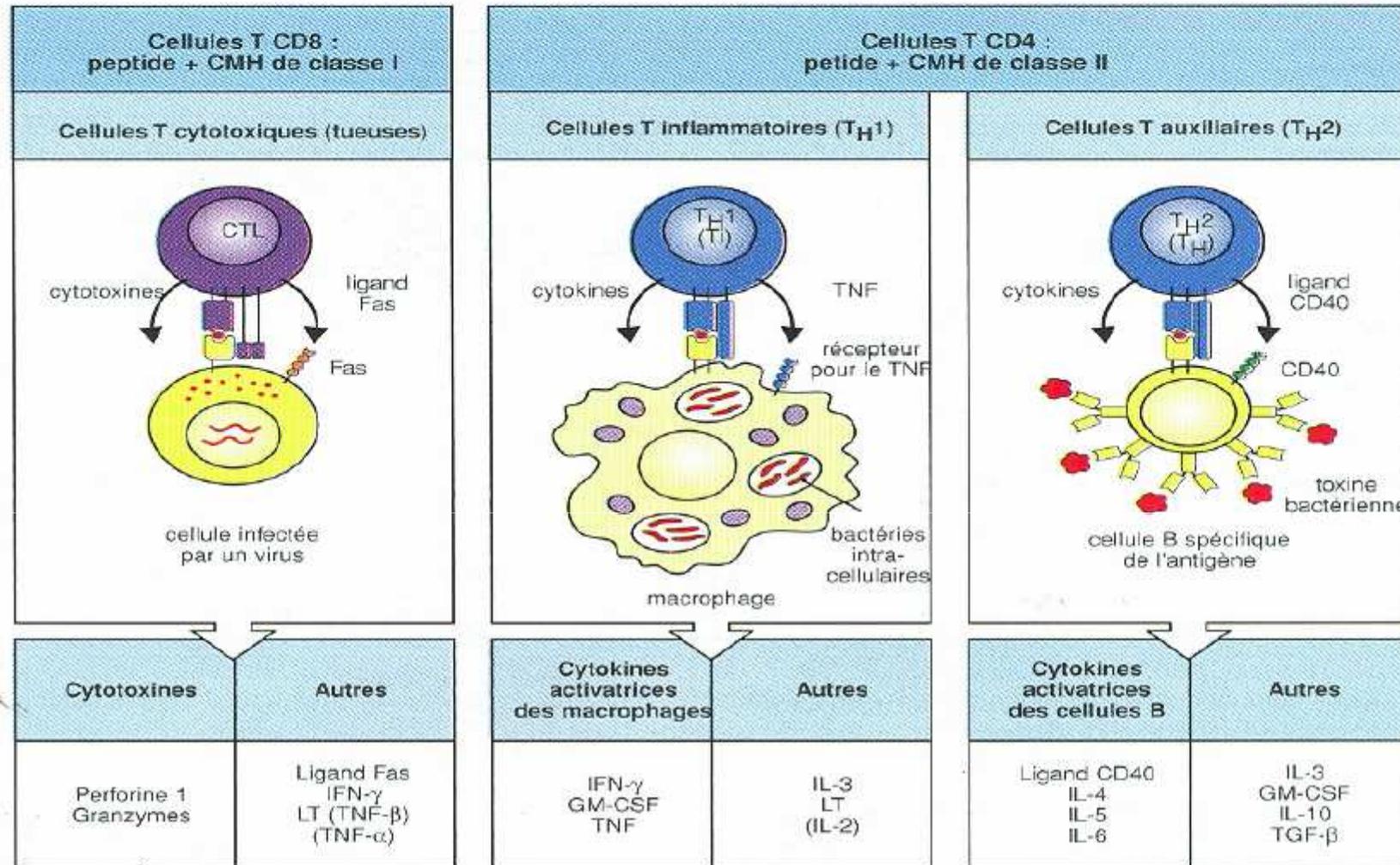


# Les T armés changent l'expression de molécules de surface.

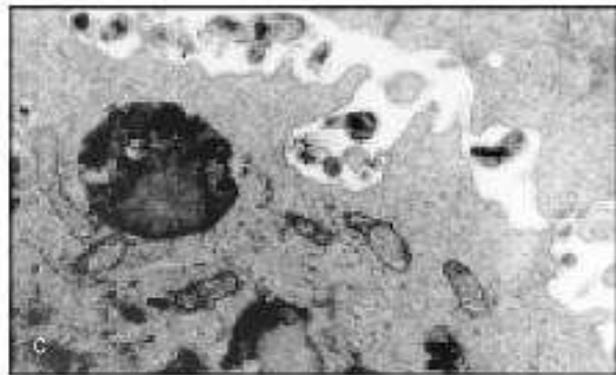
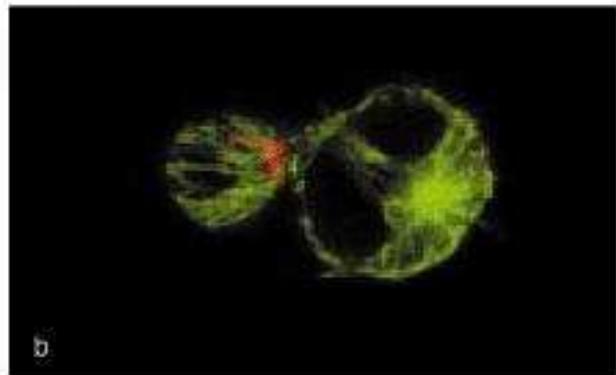
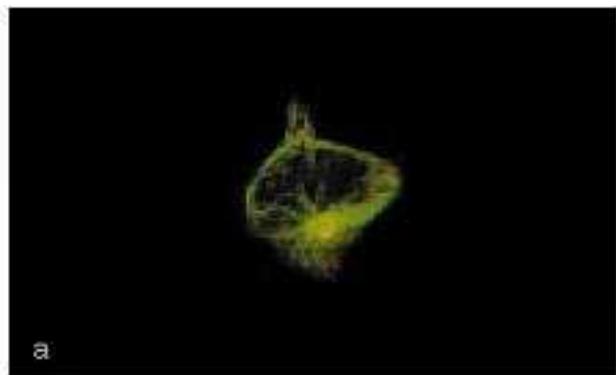
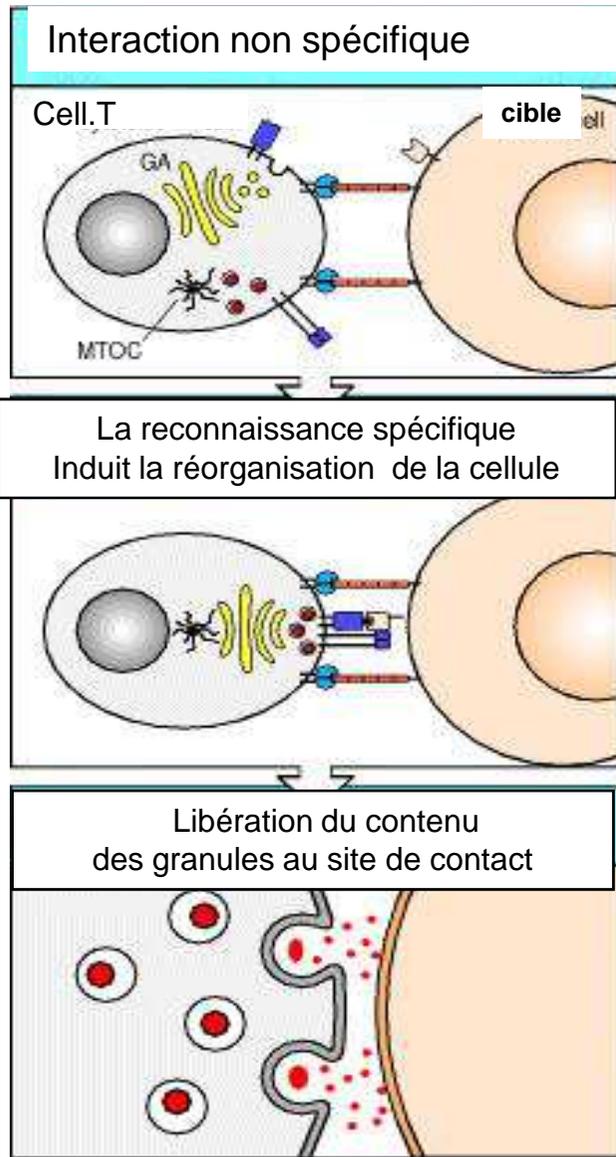
		Cell-surface molecules								
CD4 T cell		L-selectin	VLA-4	LFA-1	CD2	CD4	T-cell receptor	CD44	CD45RA	CD45RO
Resting		+	-	+	+	+	+	+	+	-
Activated		-	+	++	++	+	+	++	-	+



# Fonctions effectrices des lymphocytes T

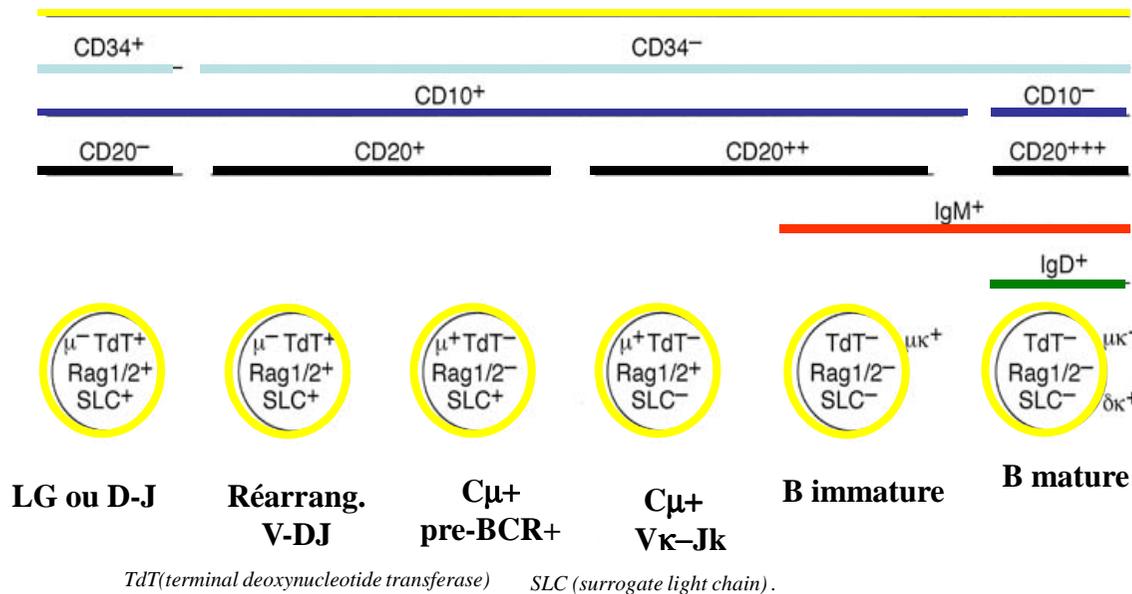
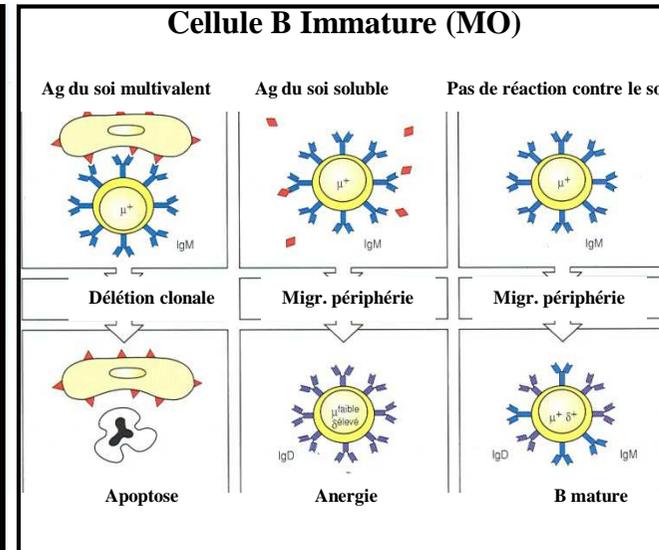
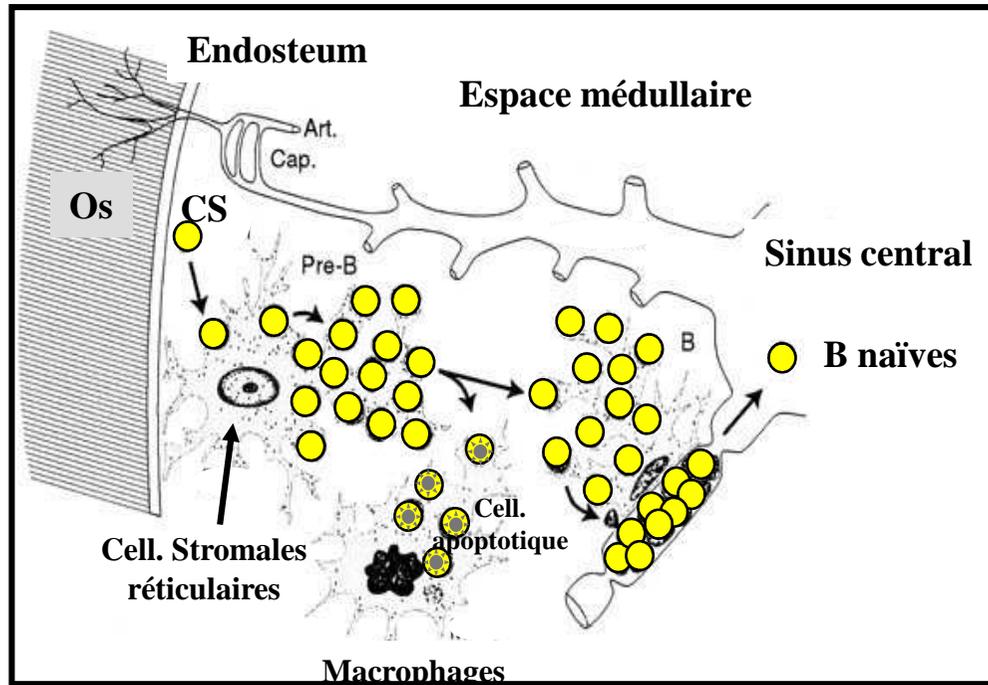


*IFN $\gamma$ : bloque la réplication virale, induit l'expression de CMH-I*  
*IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ : principales cytokines activatrices des macrophages*  
*TNF $\beta$ : effet cytotoxique immédiat sur certaines cellules*  
*IL-3 et GM-CSF: recrutement des nouvelles en réponse à l'infection*



MTOC : microtubule-organizing center

# Développement des cellules B dans la moelle osseuse et sélection

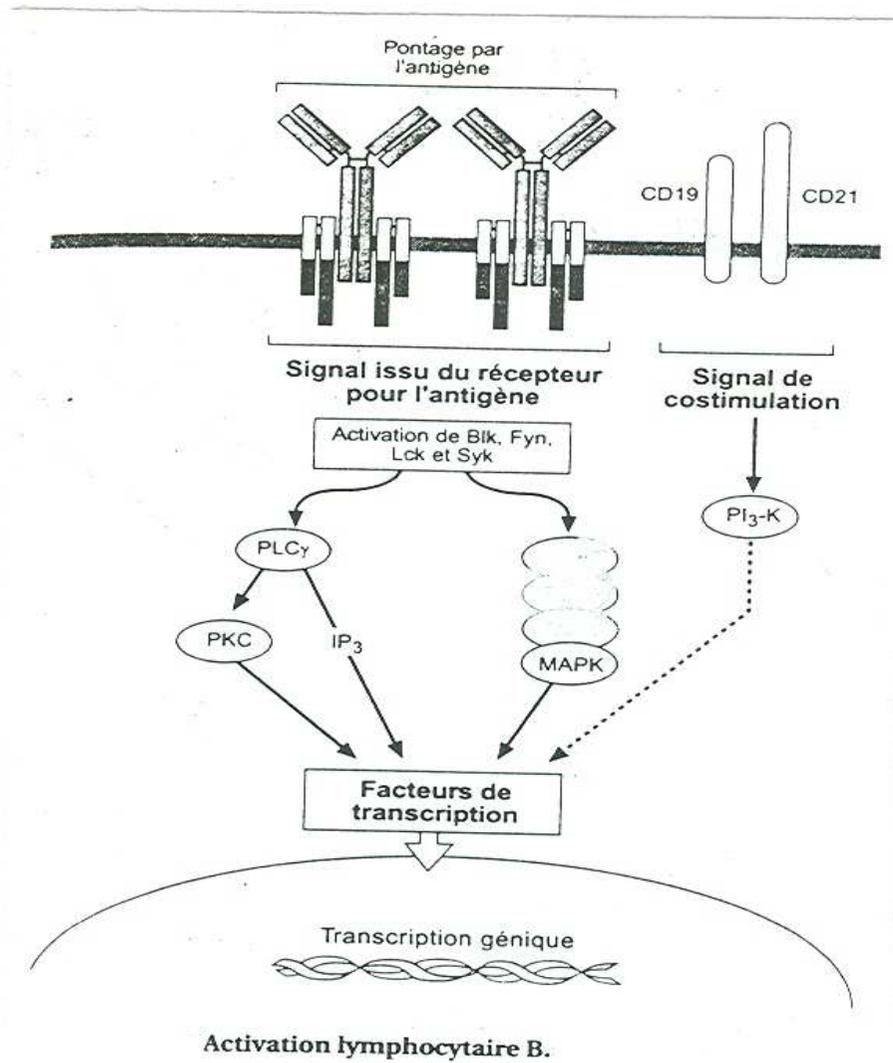


## Périphérie

Cellules B naïves  
(vie courte)

Cellules B n'entrant pas dans les follicules  
Demi-vie (3 j)

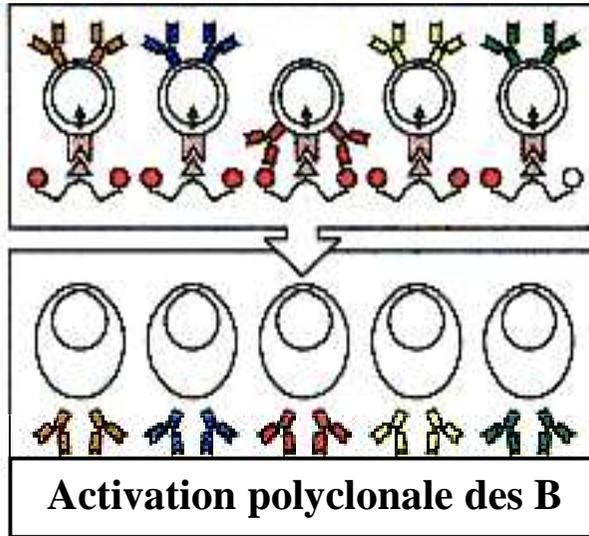
Cellules B entrant dans les follicules  
Demi-vie (3-8 S)



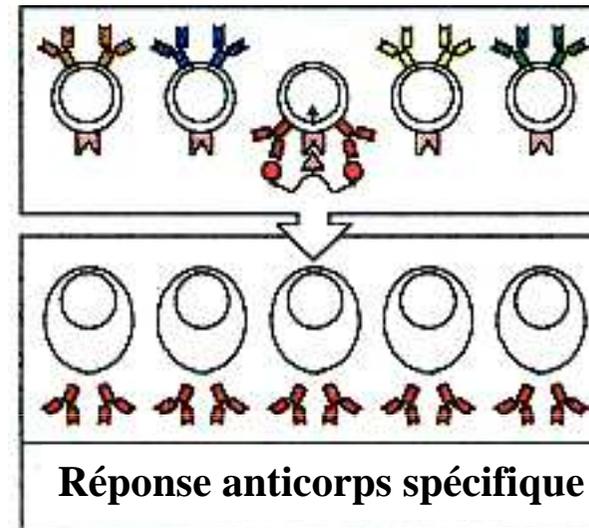
# Activation des lymphocytes B par les Ag TI

## Antigènes TI-1

Forte concentration



Faible concentration



*Immunobiologie (Janeway & Travers)*

Exemples d'Ag TI-1 (PAMP\*)  
Lipopolysaccharides bactériens (LPS)  
Peptidoglycanes (PGN)  
Acide lipoteichoïque (LTA)  
↕  
TLR (PRR)\*

\*PAMP (pathogen-associated molecular patterns)

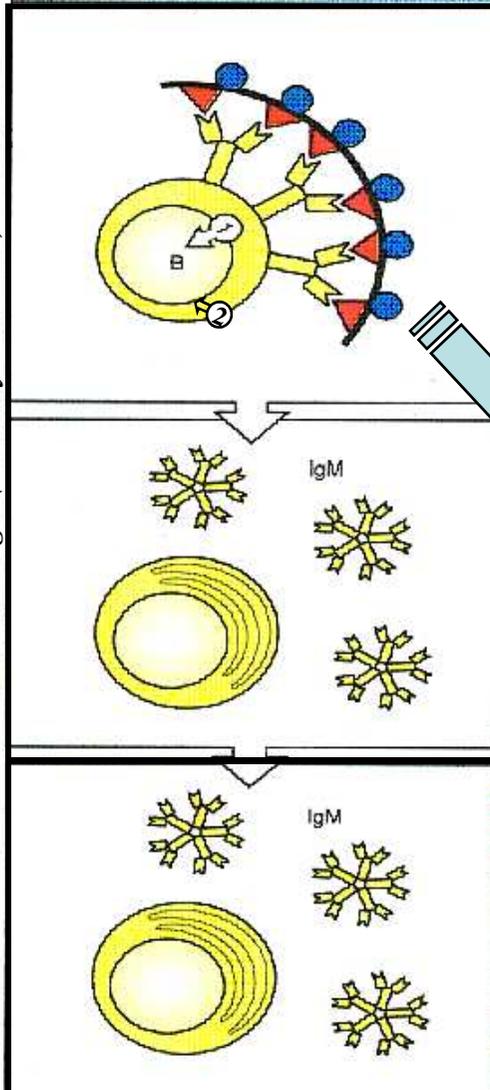
\*PRR (pathogen recognition receptor)

\*TLR (Toll-like receptor)

# Activation des lymphocytes B par les Ag TI (suite)

## Antigènes TI-2

Immunobiologie (Janeway & Travers)



### Exemples d'Ag TI-2

Polysaccharides (capsules bactériennes,...)  
Epitopes antigéniques répétitifs (12 à 16)

le second signal requis  
pour la prolifération et la différenciation des B?!

- ☺ certains antigènes fixent le complément  
et >> agrégation: BCR et CD21/CD19
- ☺ des cellules comme les **monocytes, Mac, CD**  
Expriment BlyS\* (B lymphocyte stimulator)  
qui a pour ligand sur les B (TACI\*, membre de TNF R)  
>> Activation NF-kB, NF-AT, AP-1
- ☺ ? des cellules T!

\*TACI : Transmembrane activator and CAML ineractor  
CAML (calcium modulating cyclophilin ligand)

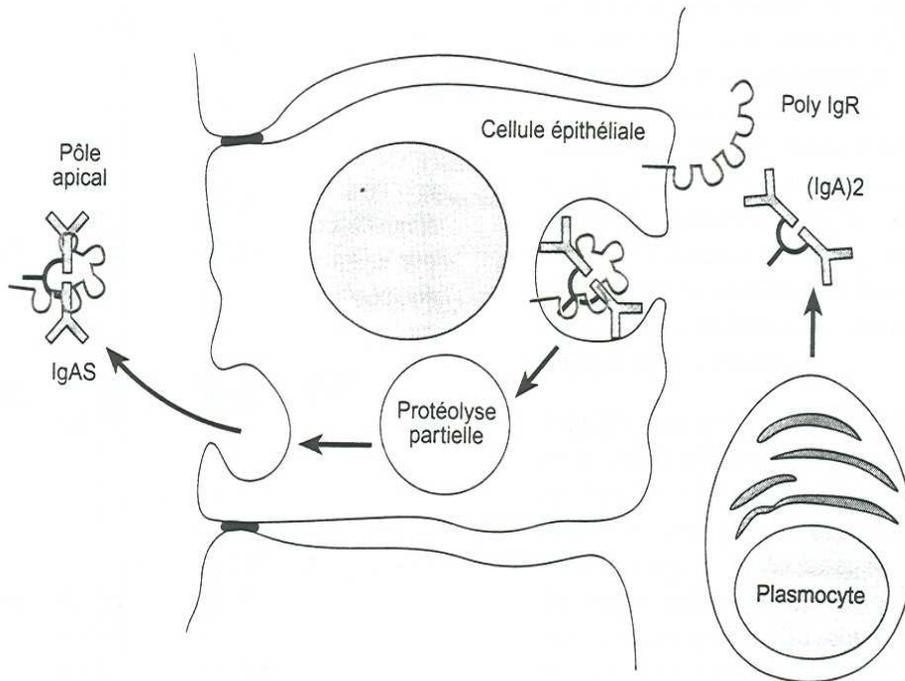
\*BlyS (= BAFF, TALL-1, THANK, ZTNF4)



## Distribution des immunoglobulines dans l'organisme

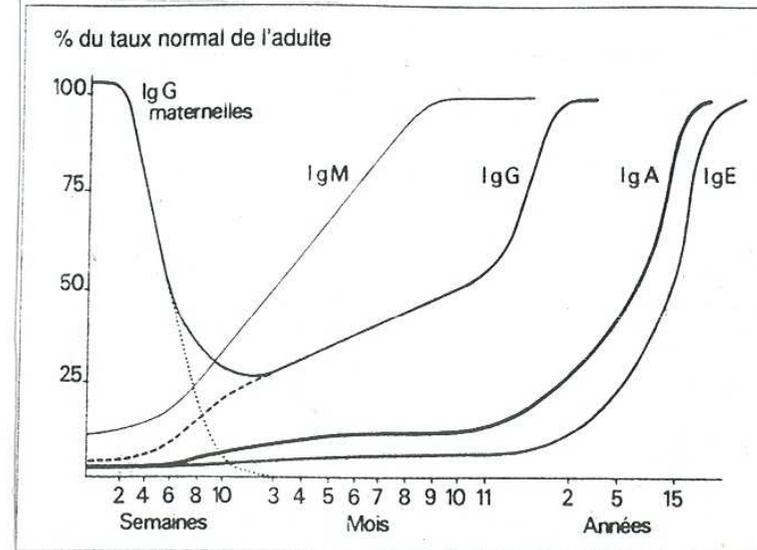
<b>Ig</b>	<b>IgM</b>	<b>IgD</b>	<b>IgG1</b>	<b>IgG2</b>	<b>IgG3</b>	<b>IgG4</b>	<b>IgA</b>	<b>IgE</b>
<b>Distribution</b>								
<b>Taux dans le sérum (mg/ml)</b>	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2,1	0,0003
<b>% extravasculaire</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>55</b>	<b>55</b>	<b>55</b>	<b>55</b>	<b>58</b>	<b>50</b>
<i>Demi-vie (plasma)</i>	<i>10</i>	<i>3</i>	<i>21</i>	<i>20</i>	<i>7</i>	<i>21</i>	<i>6</i>	<i>2</i>
<b>Transport à travers l'épithélium</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++ (dim.)</b>	<b>-</b>
<b>Transfert placentaire</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

## Transport des IgA à travers l'épithélium



## Transfert placentaire des IgG

Taux sériques des Ig en fonction de l'âge



**Expression du Fc- $\gamma$ RII sur le trophoblaste**

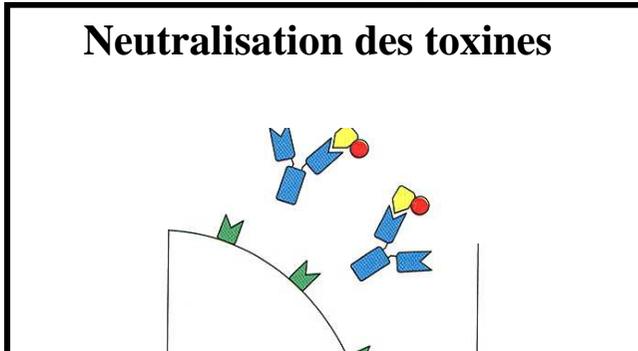
# Principales fonction des Immunoglobulines

*-Tableau résumé-*

<b>Fonction</b> <b>Ig</b>	<b>IgM</b>	<b>IgD</b>	<b>IgG1</b>	<b>IgG2</b>	<b>IgG3</b>	<b>IgG4</b>	<b>IgA</b>	<b>IgE</b>
<b>Neutralisation</b>	+	-	++	++	++	++	++	-
<b>Opsonisation</b>	-	-	+++	-	++	+	+	-
<b>ADCC* (NK)</b>	-	-	++	-	++	-	-	-
<b>Activation des mastocytes</b> (allergie, inflammation)	-	-	-	-	-	-	-	++++
<b>Activation du complément</b>	++++	-	++	+	++	-	-	-

*\*cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac*

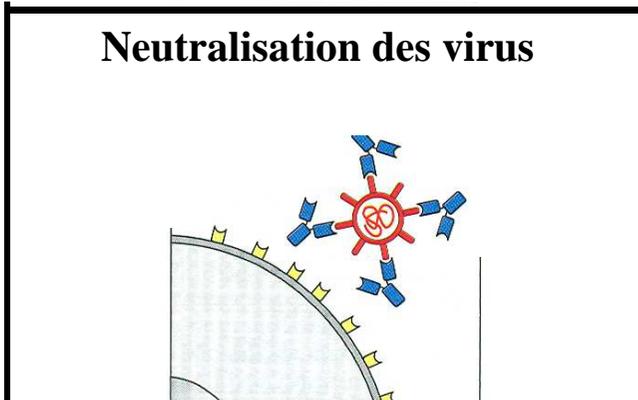
► **Neutralisation** (+agglutination,+ précipitation)



**Rôle biologique de la neutralisation**  
IgG (liquides extracellulaires) et IgA (muqueuses):

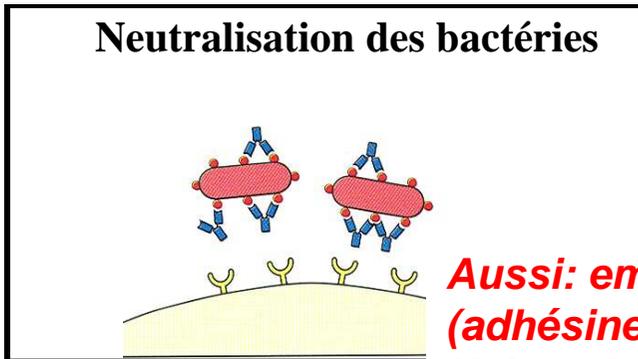
- Empêche/limite l'infection
  - Limite l'invasion
- Aide à l'élimination des infections

*Haute affinité peuvent neutraliser les toxines*



*Les complexes immuns formés sont éliminés par phagocytose*

*Neutraliser le pouvoir infectieux des virus*



**Implication**

**Vaccination, Sérothérapie**

*Aussi: empêcher l'adhésion des bactéries (adhésines) aux cellules de l'hôte (ex. Neisseria gonorrhoeae- tractus urogénital)*

## ▶ Activation des cellules 'accessoires' à travers les récepteurs Fc

*Les cellules exprimant des récepteurs pour les Fc:*

*\*peuvent fixer directement les anticorps à leur surface*

*ou*

*\*s'activer après fixation de complexes Ac-Ag*

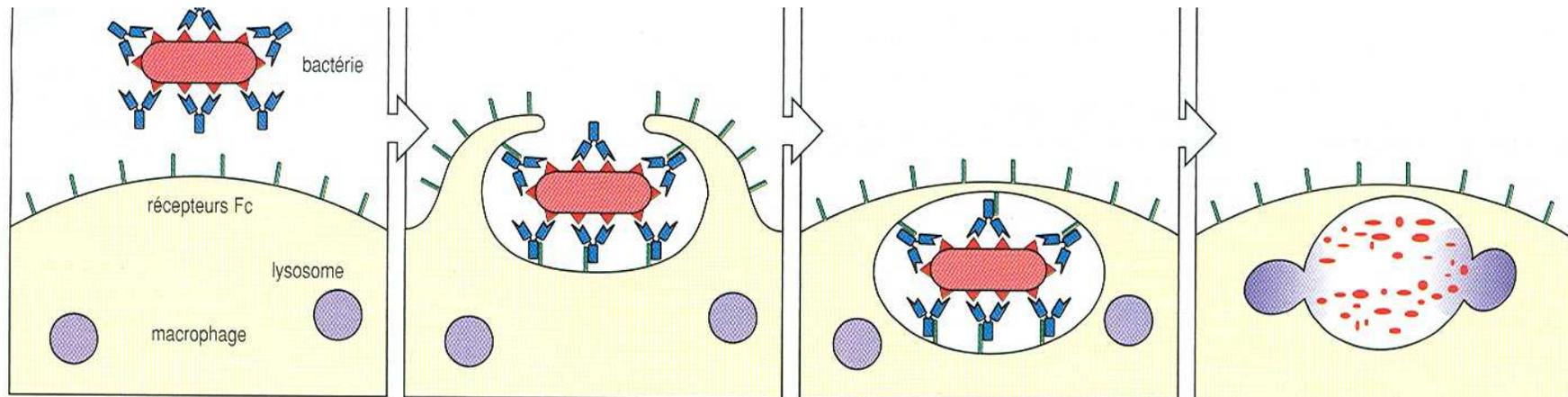
### Expression des Récepteurs des parties Fc des Immunoglobulines

Récepteur	Fc- $\gamma$ RI (CD64)	Fc- $\gamma$ RIIA (CD32)	Fc- $\gamma$ RII-B1	Fc- $\gamma$ RII-B2	Fc- $\gamma$ RIII (CD16)	Fc- $\epsilon$ RI
Expression Cellulaire	Macrophages Neutrophiles Eosinophiles	Macrophages Neutrophiles Eosinophiles	Cellules B	Macrophages Neutrophiles Eosinophiles	Cellules NK Eosinophiles Macrophages	Mastocytes Eosinophiles Basophiles Monocytes
Affinité/ <i>Ig liées</i>	+++ ( $10^8 M^{-1}$ ) <i>IgG1</i> <i>IgG3, IgG4</i> <i>IgG2</i>	++ ( $2 \times 10^6 M^{-1}$ ) <i>IgG1</i> <i>IgG3, IgG4</i> <i>IgG2</i>	++ <i>IgG1</i> <i>IgG3, IgG4</i> <i>IgG2</i>	++ <i>IgG1</i> <i>IgG3, IgG4</i> <i>IgG2</i>	+ ( $5 \times 10^5 M^{-1}$ ) <i>IgG1, IgG3</i>	++++ ( $10^{10} M^{-1}$ ) <i>IgE</i>

## ► Activation des cellules 'accessoires' à travers les récepteurs Fc

### ► Oponisation et phagocytose

Oponisation des bactéries par les Ac, capture par les FcR, internalisation et formation de phagolysosome, puis destruction des bactéries



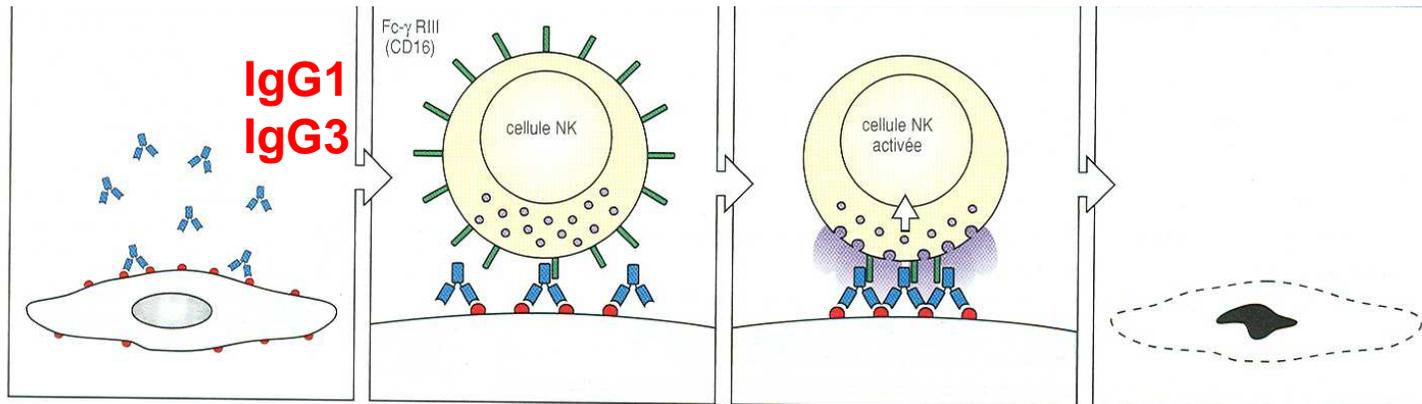
***N.B. La majorité des Bactéries extracellulaires possèdent des polysaccharides qui leur Permettent de résister à la phagocytose naturelle***

Fusionnent: facilement la fusion des lysosomes et les phagosomes: Augmentation de la bactéricidie (production des produits toxiques : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO)

# ► Activation des cellules 'accessoires' à travers les récepteurs Fc

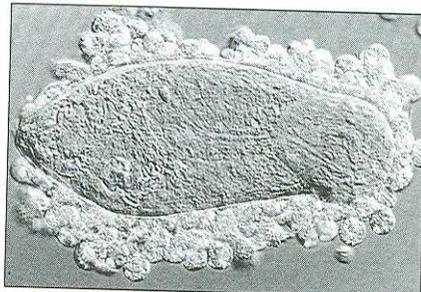
## Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

► Fixation des anticorps sur la cellule cible. Ces Ac sont reconnus par les FcR des NK. Activation des NK et induction de l'apoptose

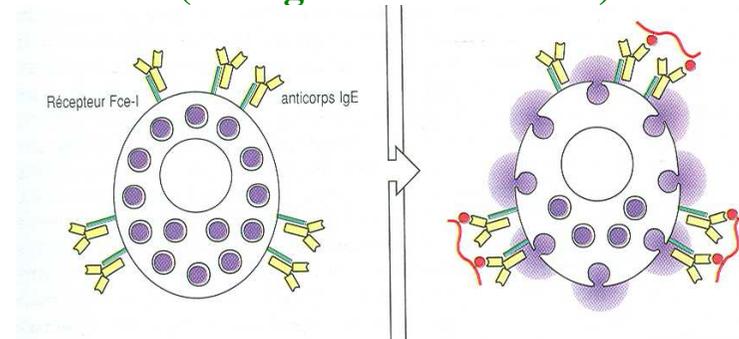


## Activation des mastocytes (Allergie/Inflammation)

### Destruction des gros parasites (IgE - Eosinophiles)

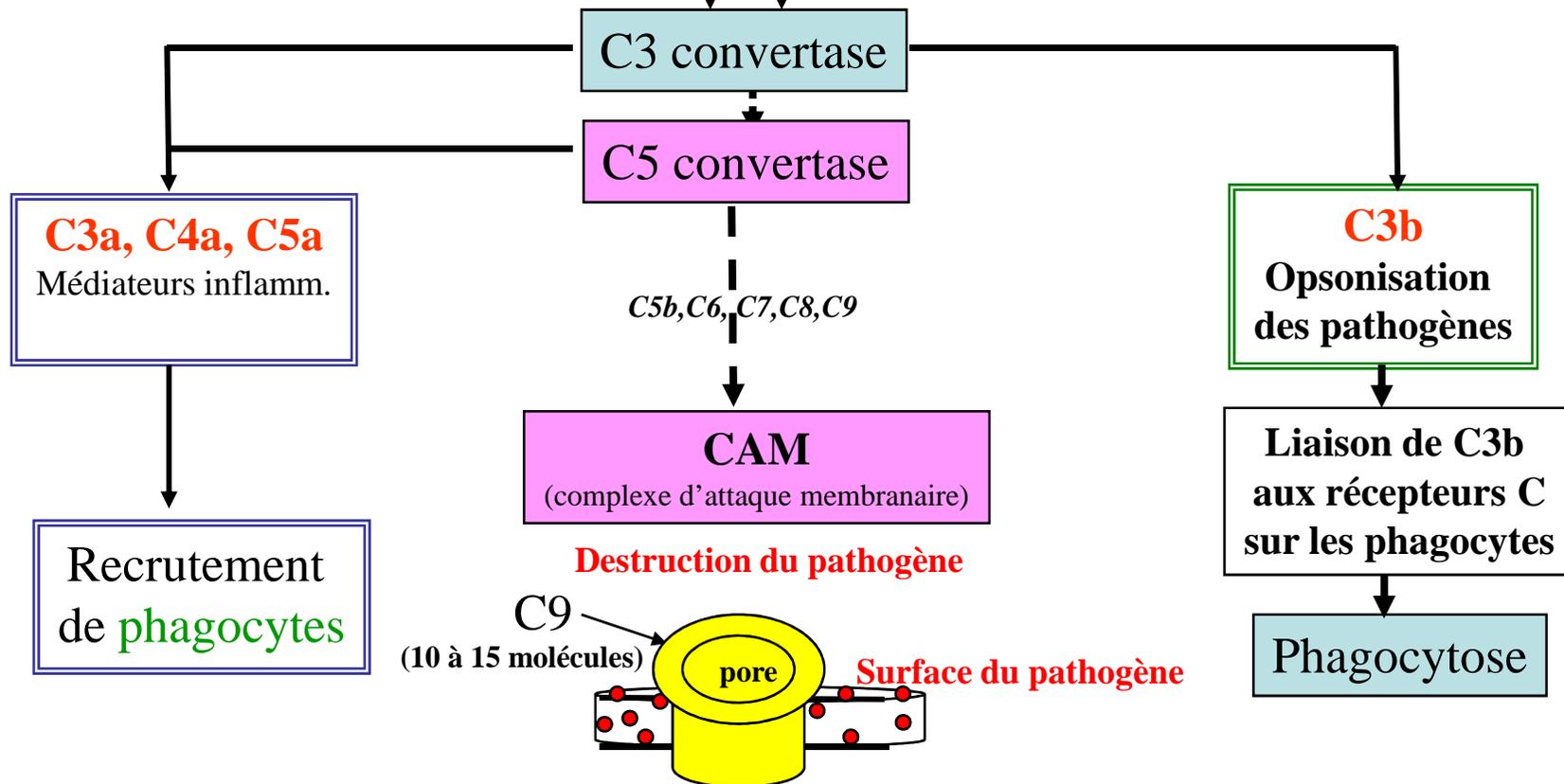
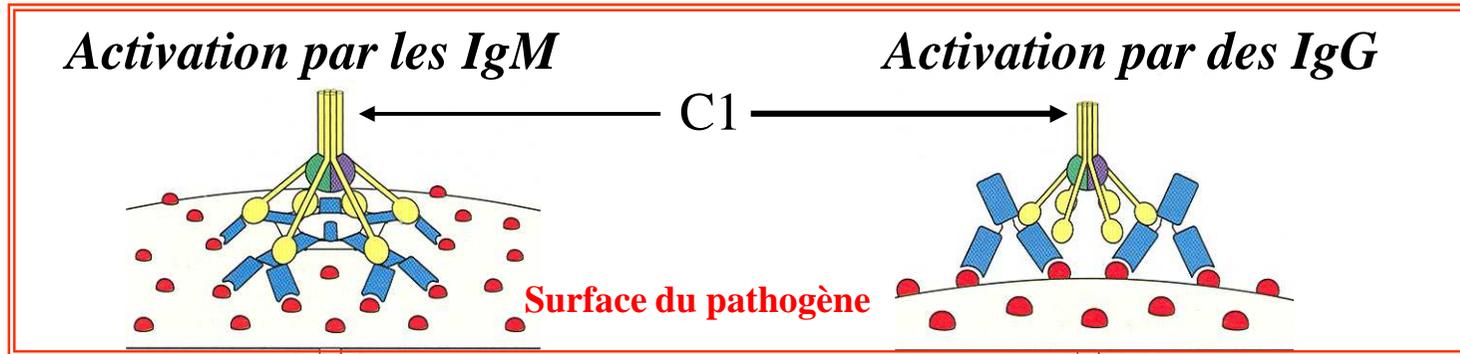


Larve de schistosome attaquée par des Eo en présence d'IgE



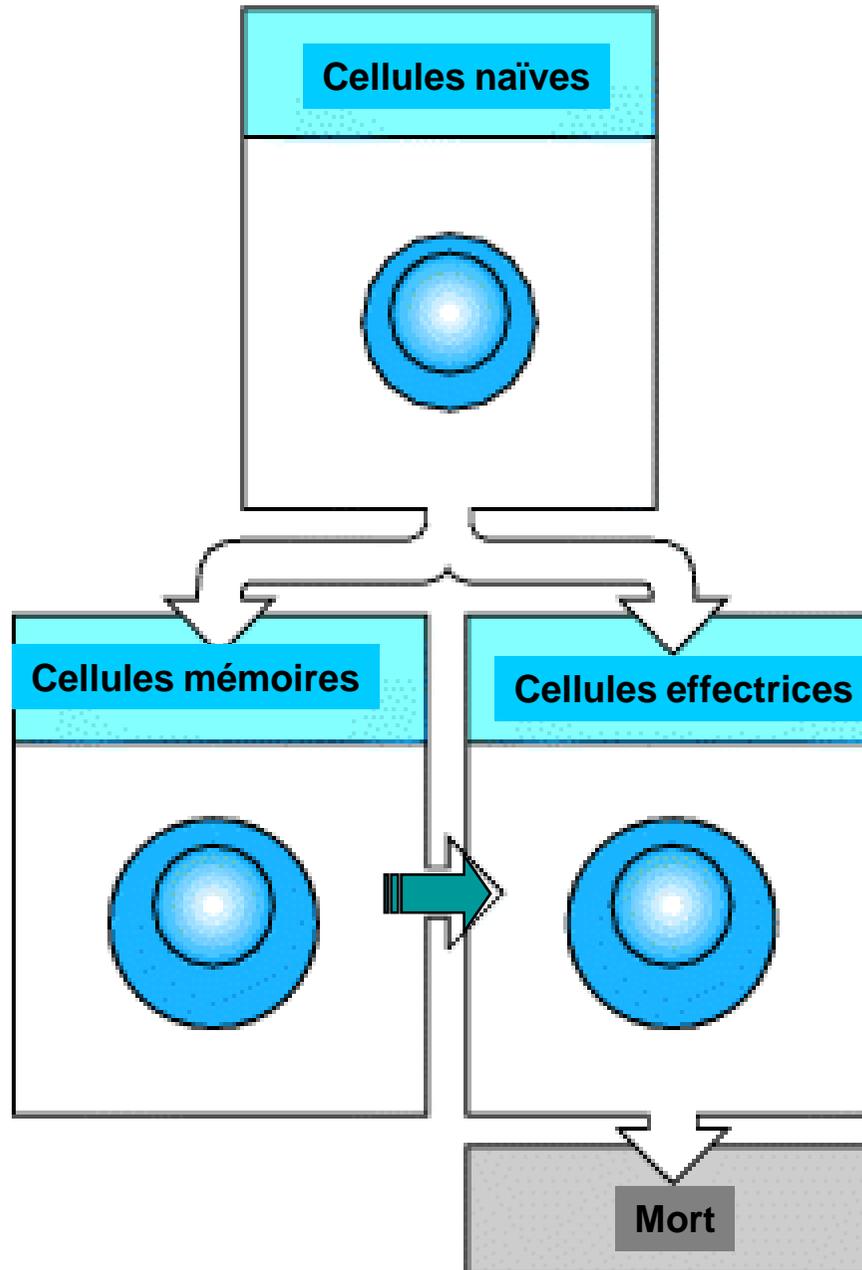
Les mastocytes fixent les IgE produites lors d'un premier contact avec l'antigène. Un deuxième contact avec l'Ag permet à ce dernier de lier les IgE et d'entraîner la dégranulation des mastocytes

# Activation de la voie classique du complément par les Ac

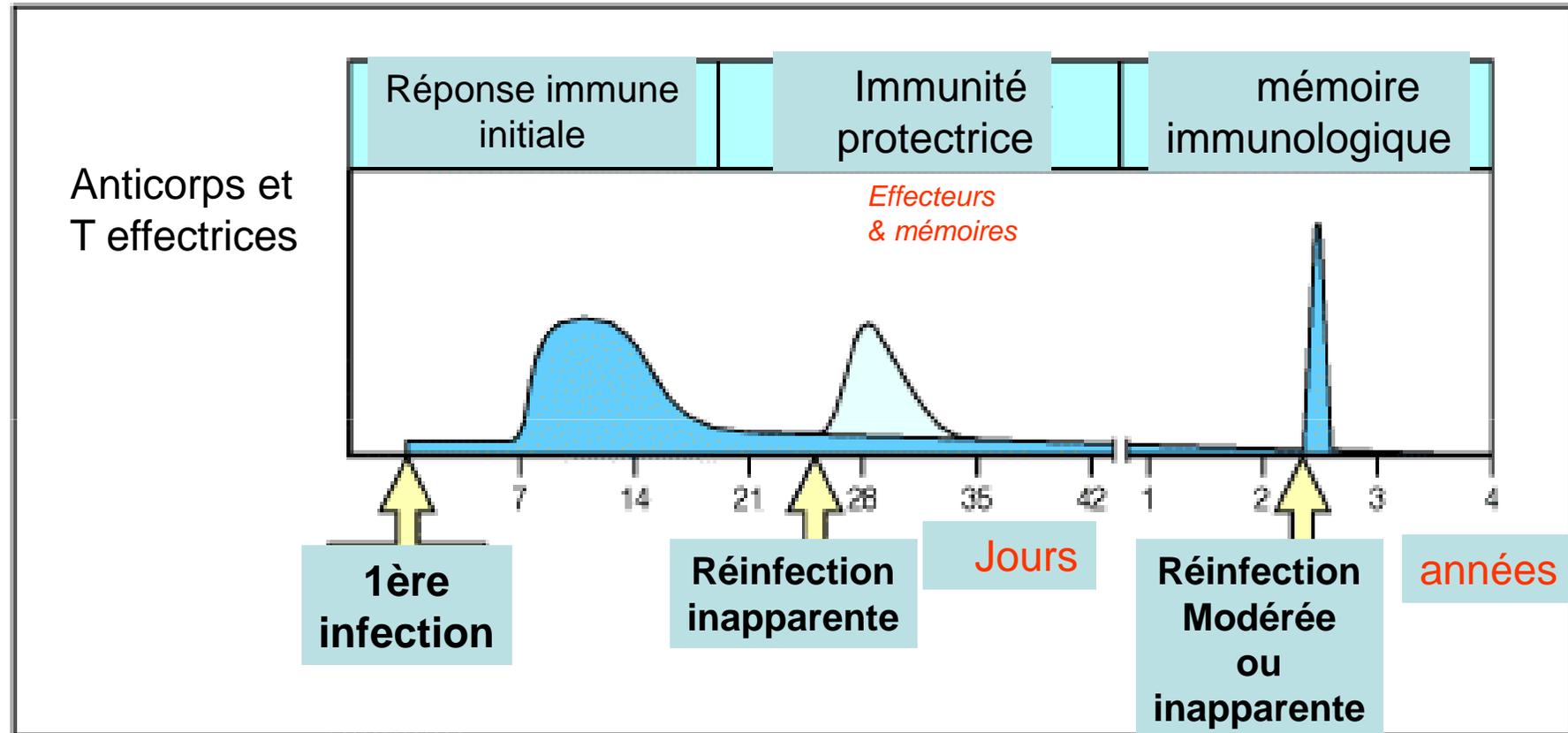


# **Mémoire immunologique**

# Les trois phases de la réponse immune adaptative



# Immunité protectrice (rôle des effecteurs et de la mémoire)



# **Les cellules B à mémoire**

## ***L'expansion clonale et la différenciation clonale contribuent à la mémoire immunologique***

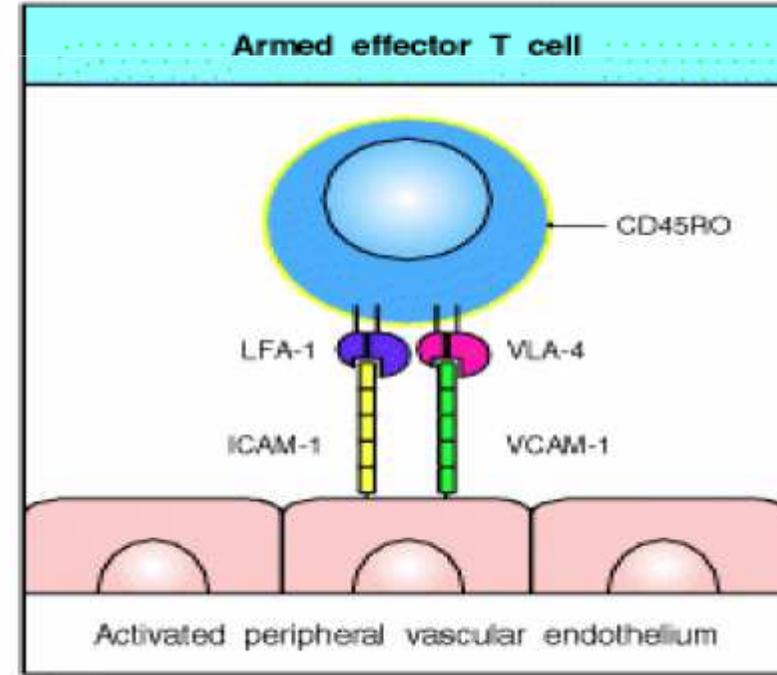
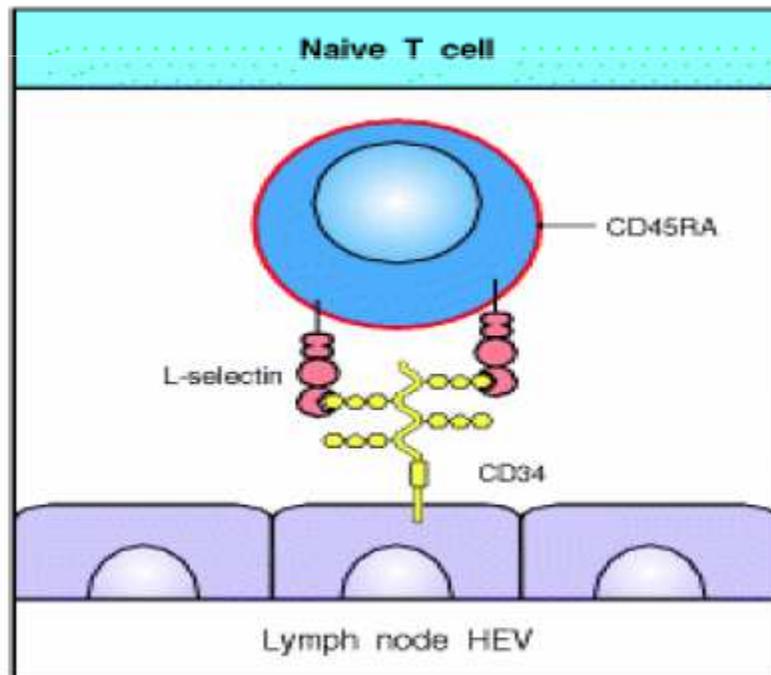
	Source des cellules B	
	Réponse primaire	Réponse secondaire
Fréquence des cellules B spécifiques	1:10 <sup>4</sup> – 1:10 <sup>5</sup>	1:10 <sup>3</sup>
Isotypes d'anticorps produits	IgM > IgG	IgG, IgA
Affinité des anticorps	faible	élevée
mutations somatiques	faibles	élevées

# **Les cellules T à mémoire**

- Sont plus nombreuses**
- ont des exigences d'activation et des protéines membranaires distinctes**

## Les T armés changent l'expression de molécules de surface.

	Cell-surface molecules								
CD4 T cell	L-selectin	VLA-4	LFA-1	CD2	CD4	T-cell receptor	CD44	CD45RA	CD45RO
Resting	+	-	+	+	+	+	+	+	-
Activated	-	+	++	++	+	+	++	-	+



## Modification dans l'expression des molécules des Cellules mémoires

molécule		Expression relative		Commentaire
		Naïve	mémoire	
LFA-3		1	>8	Ligand de CD2 impliqué dans l'adhésion et signalisation
CD2		1	3	Adhésion des T et activation
LFA-1		1	3	impliqué dans l'adhésion et signalisation
VLA-4		1	4	impliqué dans le 'homing' des T aux tissus
CD44		1	2	impliqué dans le 'homing' des T aux tissus
CD45RO **		1	30	Forme un complexe avec TCR et Corécepteur transduction du signal plus efficace.
CD45RA **		10	1	Ne s'associe pas ni avec (TCR/CD3) ni co-recépteurs (CD4).
L-selectin		élevée	généralement faible	'homing' des T aux ganglions
CD3		1	1	fait partie du complexe TCR-CD3

\*\*tyrosine phosphatase : régule l'interaction du TCR avec les co-récepteurs

# **?! Maintien de la mémoire**

**- Lymphocytes mémoires à longue durée de vie**

**!- Persistance de l'Ag: aide dans le maintien**

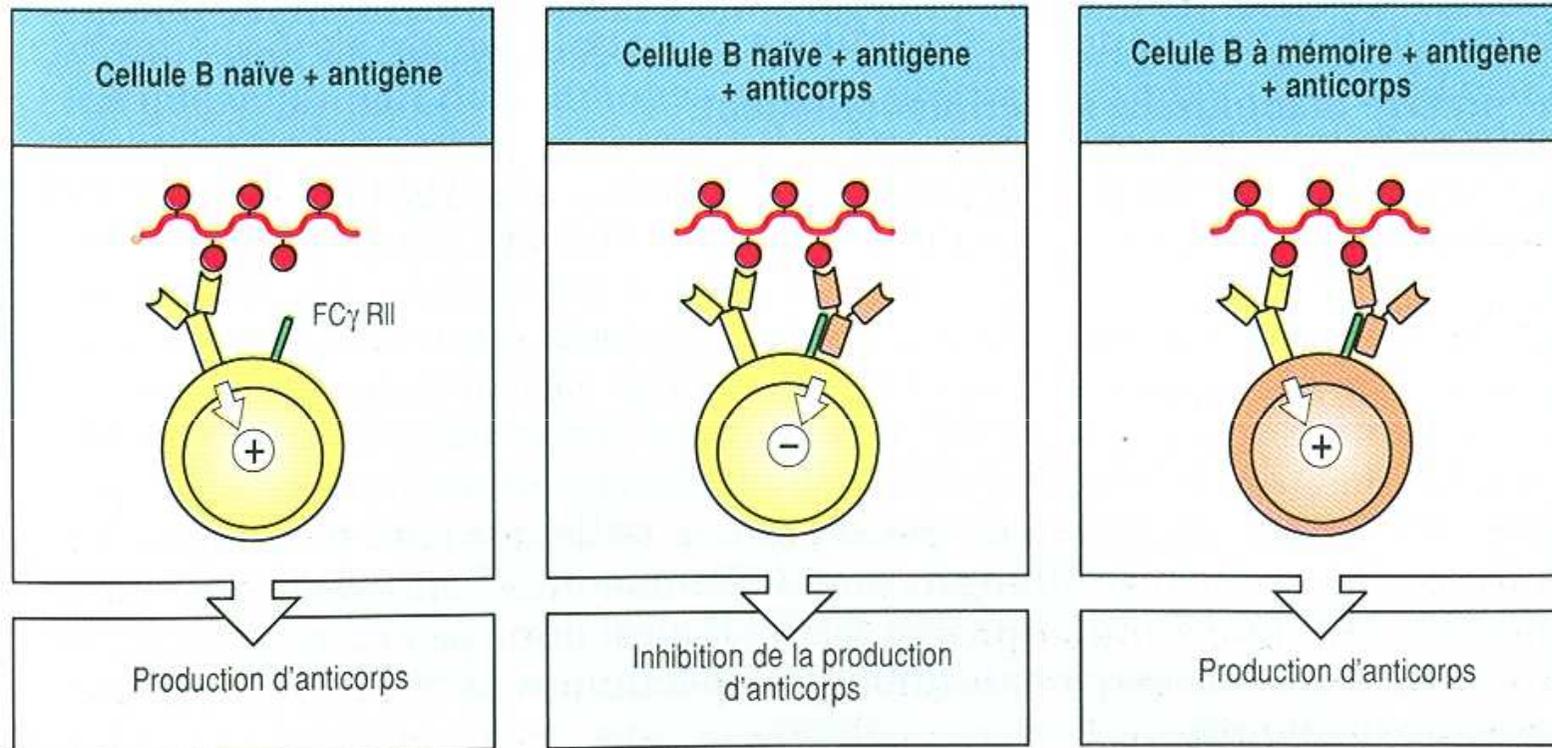
# Mémoire et réponse immunitaire

**Les réponses secondaires et tertiaires et ....  
Reposent uniquement sur les cellules à mémoire**



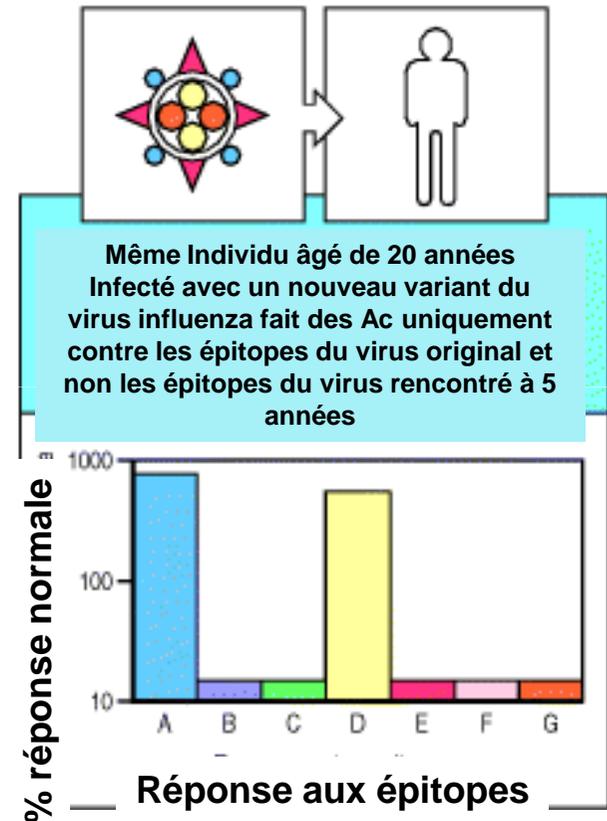
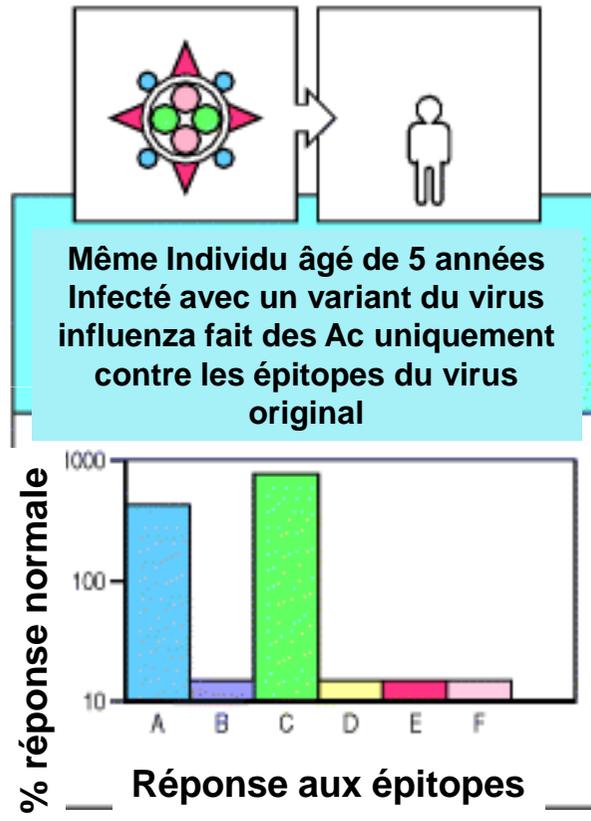
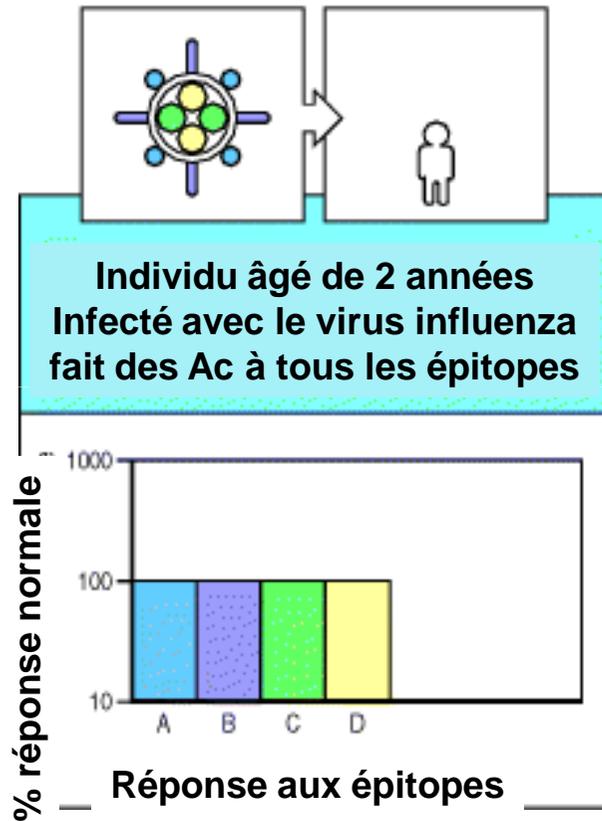
***Les Anticorps et les cellules T qui subsistent chez les sujets immunisés  
S'opposent à l'activation des B et T naïves***

# Les Ac empêchent l'activation des B naïves



**Application: prévenir la sensibilisation des mères Rh<sup>-</sup> par l'antigène Rh<sup>+</sup>**

# Péché originel antigénique



# **Régulation de la réponse immunitaire**

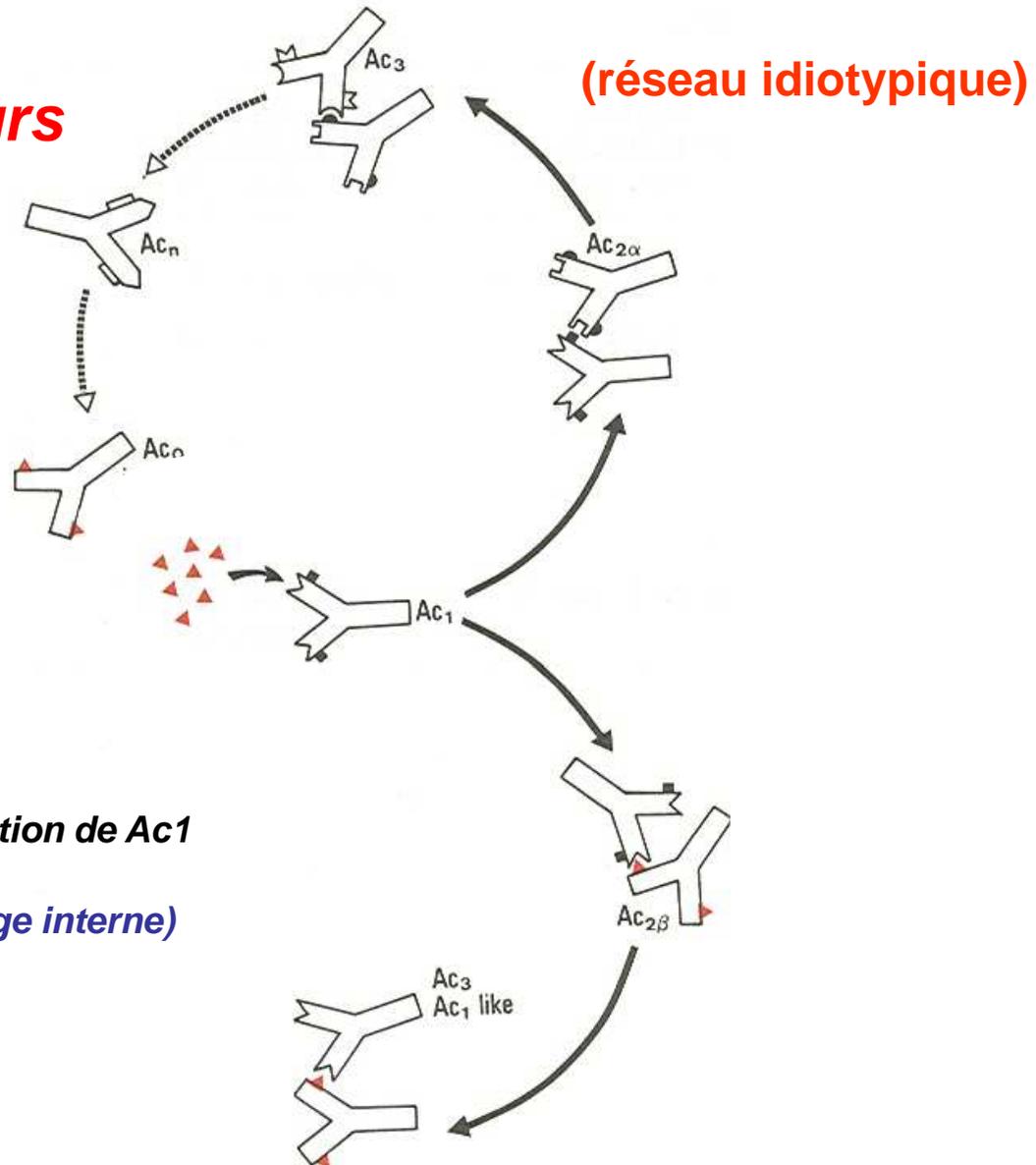
# Régulation de la réponse immunitaire

## Régulation Intrinsèque

### *Rétro inhibition*

- *Interaction récepteurs à récepteurs (réseau idiotypique)*
- *Cytokines et populations de cellules T*

**- Interaction récepteurs à récepteurs**

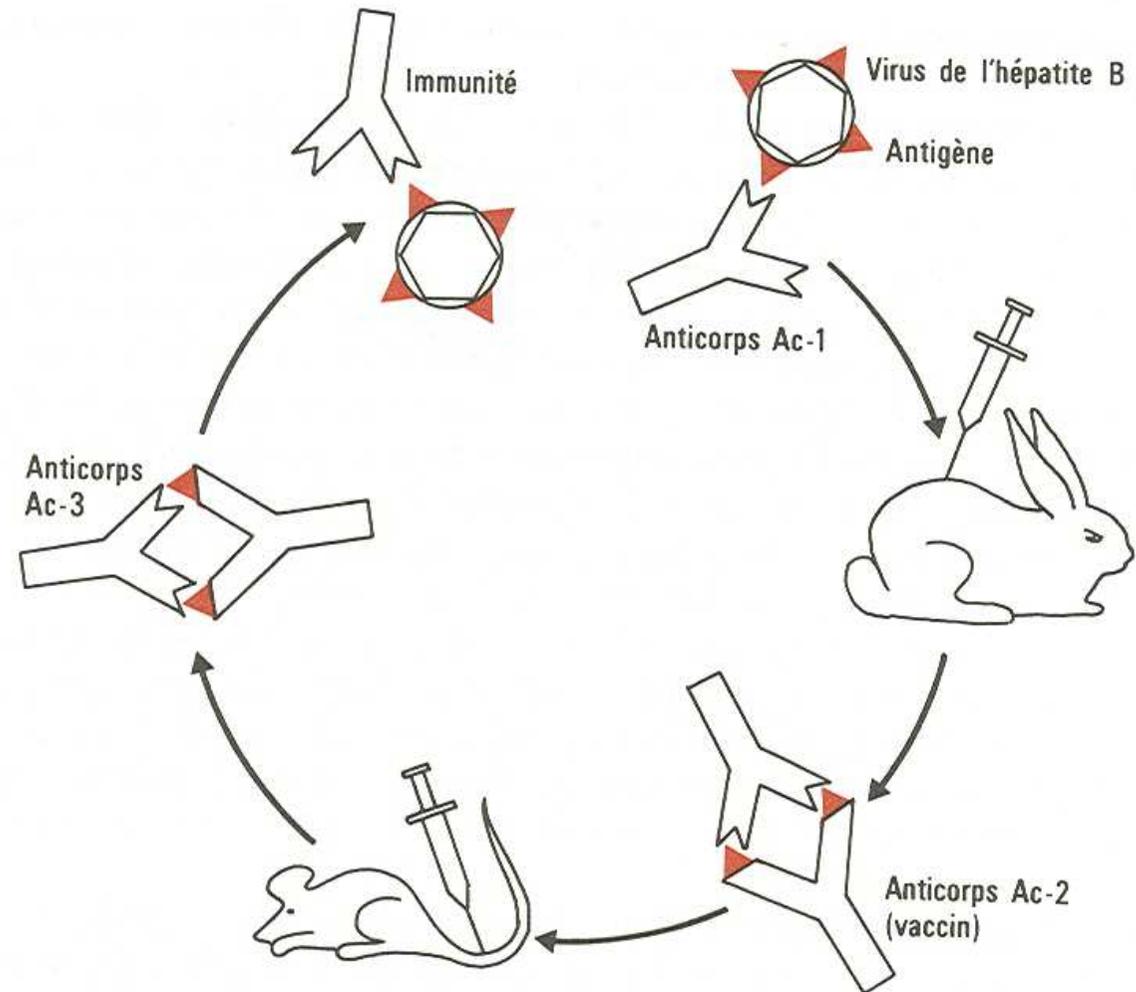


**A l'équilibre:  $Ac_2$  supprime la production de  $Ac_1$**

**>> l'introduction d'Ag (ou son image interne)  
Rompt l'équilibre et stimule  $Ac_1$**

**Remarque: l'injection d'anticorps anti-idiotypiques  
Peut supprimer la production d'Ac correspondants**

## Application: vaccin anti-idiotypique



# Régulation de la réponse immunitaire

## Régulation Intrinsèque

## - *Cytokines et populations de cellules T*

**Les populations de lymphocytes peuvent réguler mutuellement leurs fonctions**

### **exemples**

- TH2 : sécrètent TGF $\beta$  et IL-10 >>> inhibent l'activation des Th1
- TH1 : sécrètent l'INF $\gamma$  >>> inhibent la prolifération des Th2
- TH2 activent les B
- Des TH1 cytotoxiques peuvent tuer les B
- Des cytokines libérées par les T CD8 activées : TGF $\beta$  et IL-10

**TGF $\beta$  inhibe Th1**

**IL10: induction des TH2**

# Régulation extrinsèque

## >> Agents immunosuppresseurs

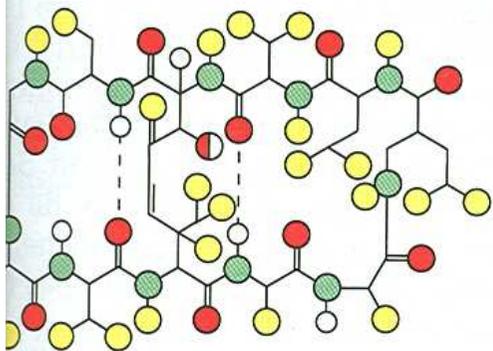
### >> Toxiques :

**Azathioprine:** *Inhibe la synthèse d'ADN*

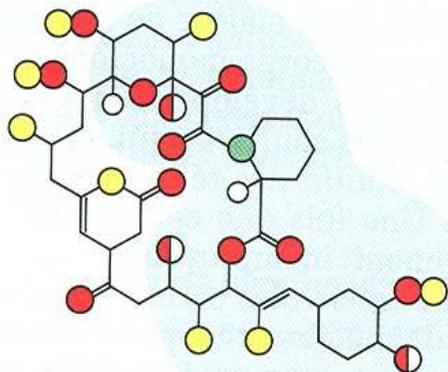
**corticostéroïdes** *Fixation sur des récepteurs cytoplasmiques*  
>> *les complexes récepteurs- stéroïdes interagissent avec l'ADN*

### >> Inhibiteurs de l'activation des T (cyclosporine, FK 506, Rapamycine)

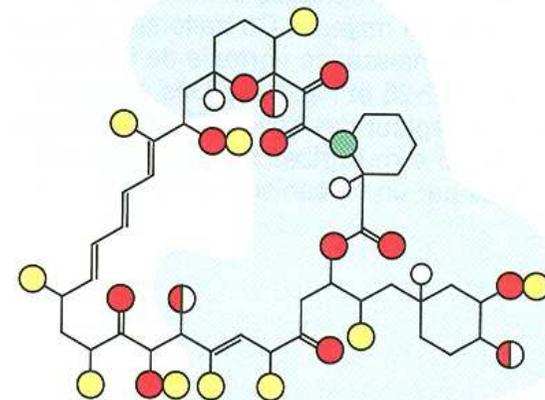
Cyclosporine A



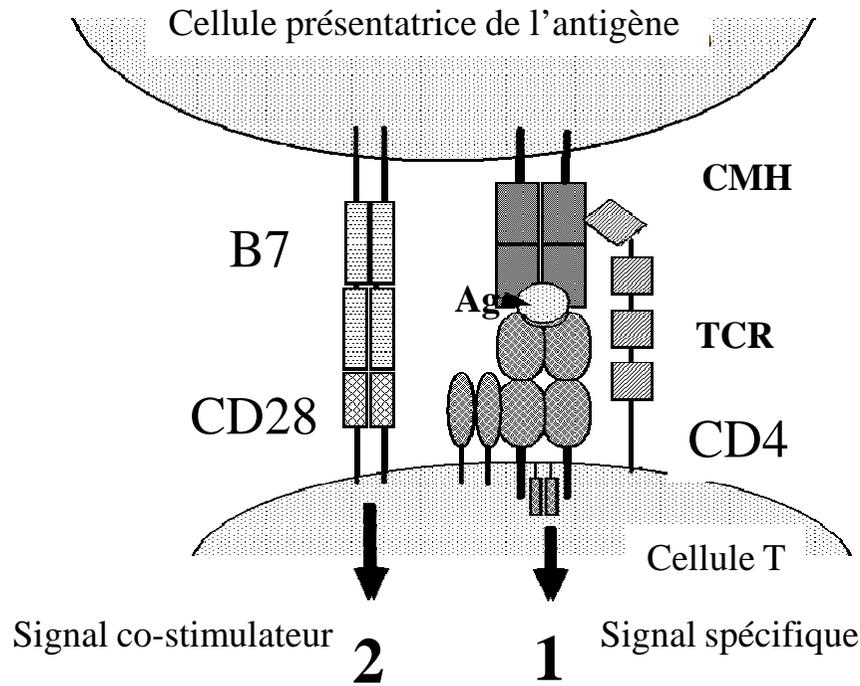
FK506



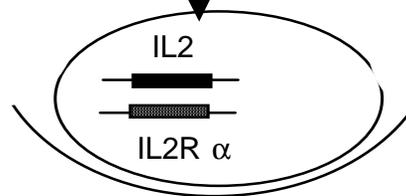
Rapamycin



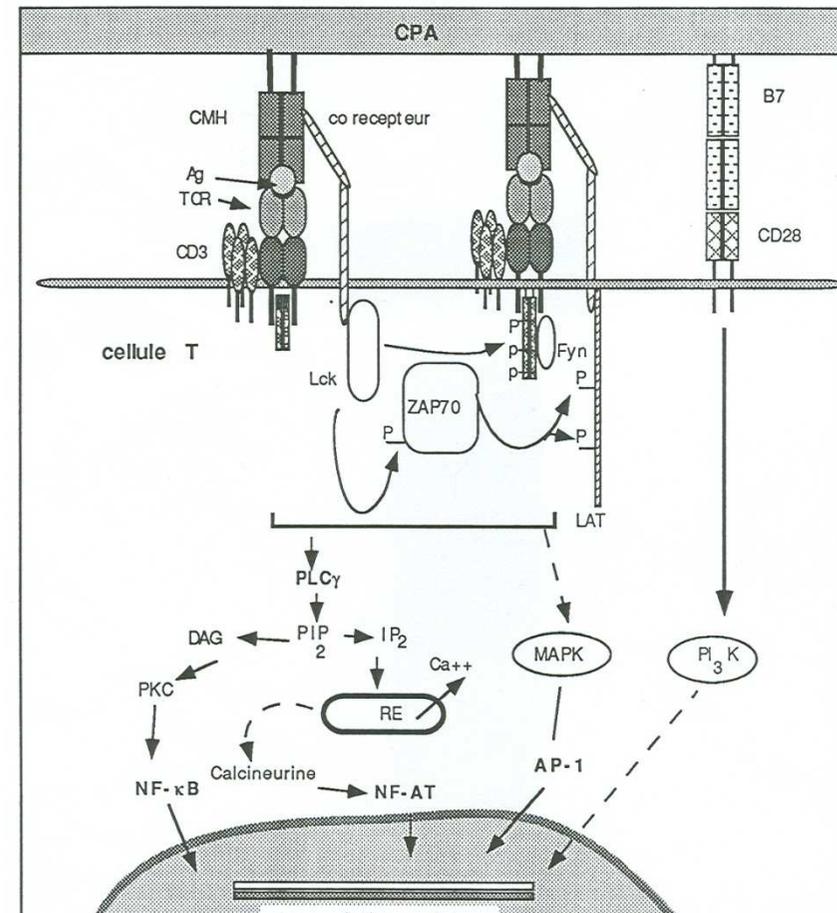
# Activation des lymphocytes T par l'antigène



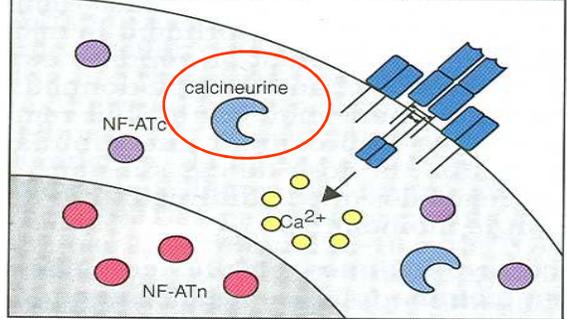
Facteurs de transcription (NF-AT, NF- $\kappa$ B ...)



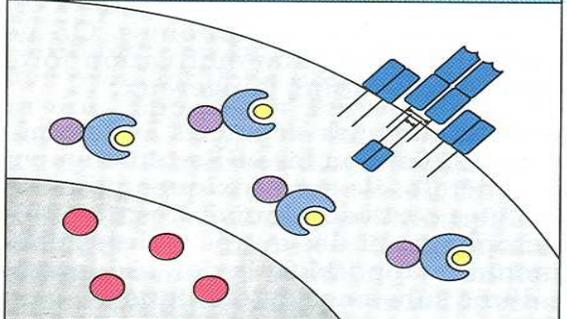
## Activation lymphocytaire: signalisation intracellulaire via le TCR



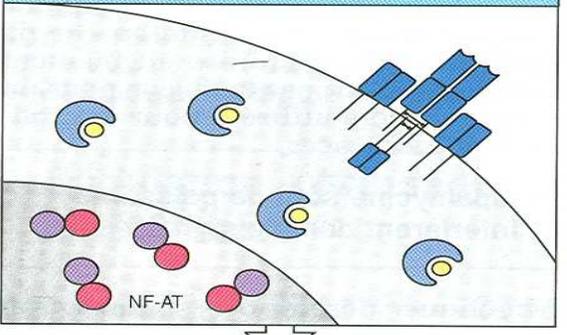
Lorsque les cellules T sont activées, un signal via le récepteur des cellules T induit la synthèse de NF-ATn et augmente la concentration de  $Ca^{2+}$  dans la cellule



Le taux accru de  $Ca^{2+}$  intracellulaire active la calcineurine, une phosphatase qui active NF-ATc

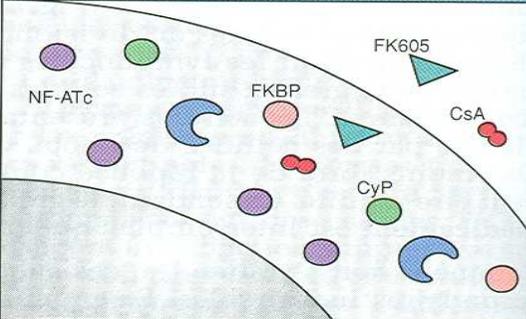


Le NF-ATc activé gagne le noyau et se lie au NF-ATn pour former le facteur transcriptionnel actif NF-AT

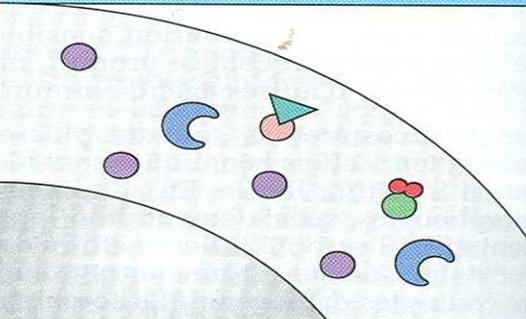


Activation de la transcription spécifique de gènes

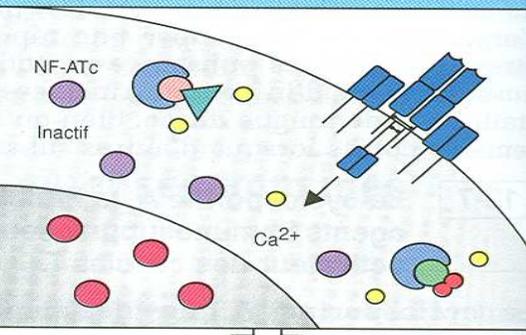
La première étape dans l'action des substances immunosuppressives, la cyclosporine A (CsA) et le FK 506, est leur entrée dans le cytoplasme



La CsA et le FK506 se lient à des cibles différentes, les protéines intracellulaires cyclophiline ( $CyP$ ) et la protéine lient le FK (FKBP)

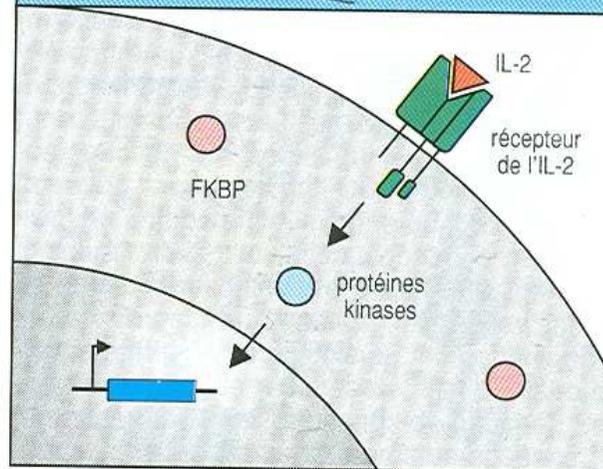


Les complexes CsA :  $CyP$  et FK506 : FKBP se lient à la calcineurine, empêchant son activation par le calcium et bloquant l'activation du NF-ATc

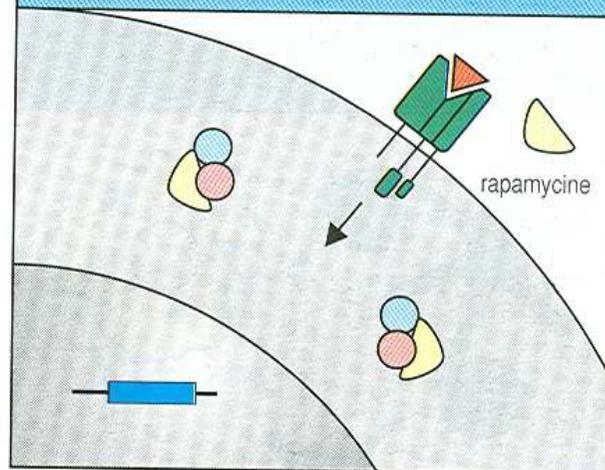


Aucune activation de la transcription

La liaison de l'IL-2 sur son récepteur active des protéines kinases intracellulaires qui à leur tour activent la transcription de gènes et la prolifération de la cellule



La rapamycine se lie à la FKBP  
Le complexe rapamycine : FKBP inactive les protéines kinases intracellulaires et empêche la transmission du signal



Pas de prolifération de la cellule T