

4. Présentation des antigènes

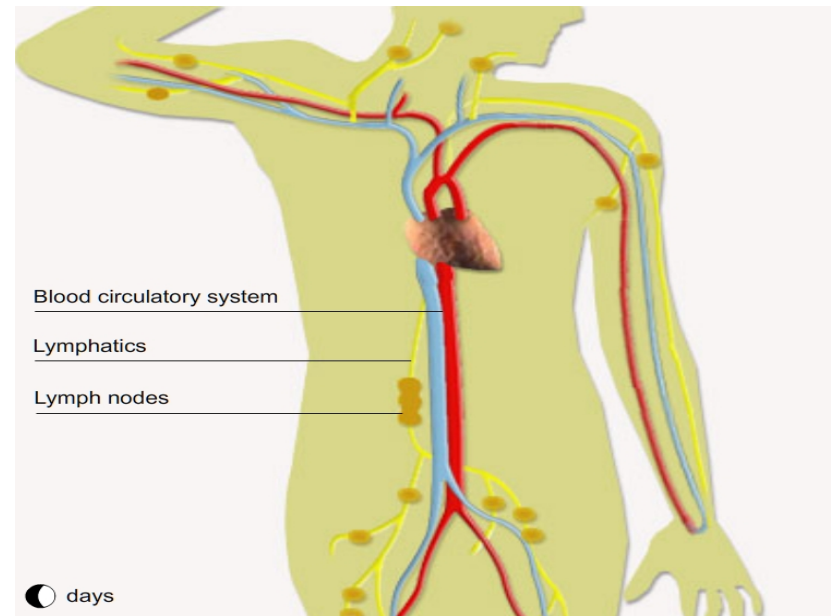
par Bruno Lemaitre,
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne
Web: <http://ghi.epfl.ch>

Question

- Comment les rares lymphocytes naïfs portant le récepteur adéquat rentrent-ils en contact avec leur antigène?
- Le système immunitaire a développé un système hautement spécialisé qui permet de capter et de présenter les antigènes aux lymphocytes.

Échantillonnage et présentation des antigènes: questions

- Comment les antigènes sont-ils échantillonnés après avoir accédé à l'organisme hôte?
- Comment les lymphocytes B et T reconnaissent-ils les antigènes?
- Comment les antigènes sont-ils présentés à la surface cellulaire des APCs pour leur reconnaissance par les cellules T?
- Quel est le rôle des molécules MHC dans la présentation de l'antigène?



Sommaire

- 4.1. Échantillonnage des antigènes
- 4.2. Cellules dendritiques (DCs)
- 4.3. Reconnaissance d'antigène
 - 4.3.1. Reconnaissance d'antigène par les cellules B
 - 4.3.2. Reconnaissance d'antigène par les cellules T
- 4.4. Présentation d'antigène
 - 4.4.1. La molécule MHC
 - 4.4.2. Le complexe génétique MHC
 - 4.4.3. Présentation des antigènes par les cellules

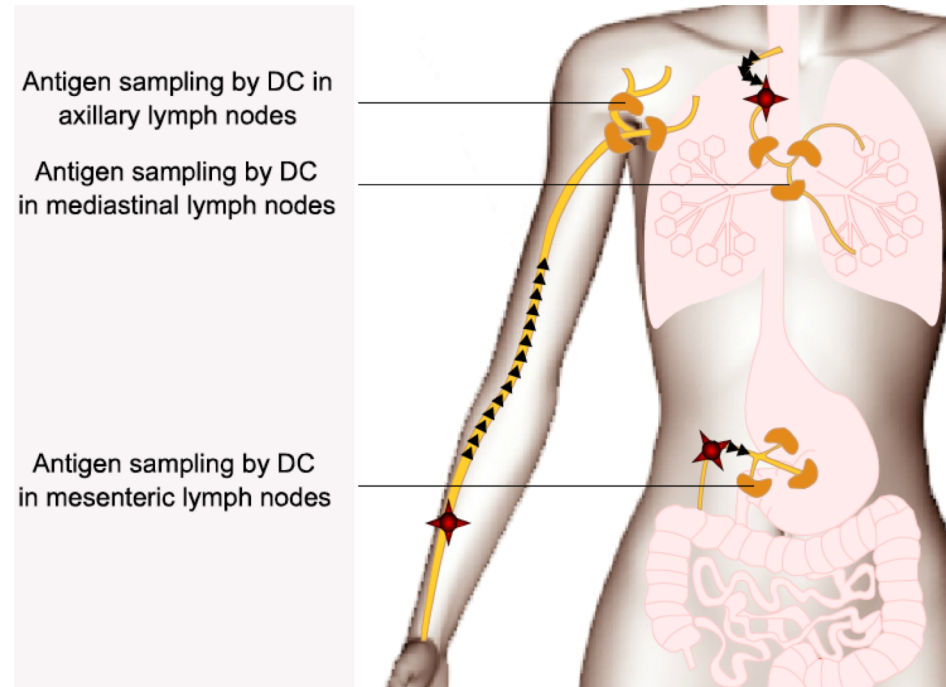
Échantillonnage d'antigènes

Sites d'échantillonnage des antigènes

- Etant donné que les antigènes étrangers peuvent accéder dans l'organisme hôte à différents endroits, les cellules échantillonnant l'antigène doivent être positionnées de façon stratégique afin de couvrir tous les sites possibles d'entrée:
 - peau
 - surfaces muqueuses
 - ganglions lymphatiques, pour les antigènes ayant échappé à l'échantillonnage dans la peau ou dans les muqueuses et accédé à la lymphe
 - rate, pour les antigènes ayant accédé à la circulation sanguine, p. ex. suite à une piqûre d'insecte

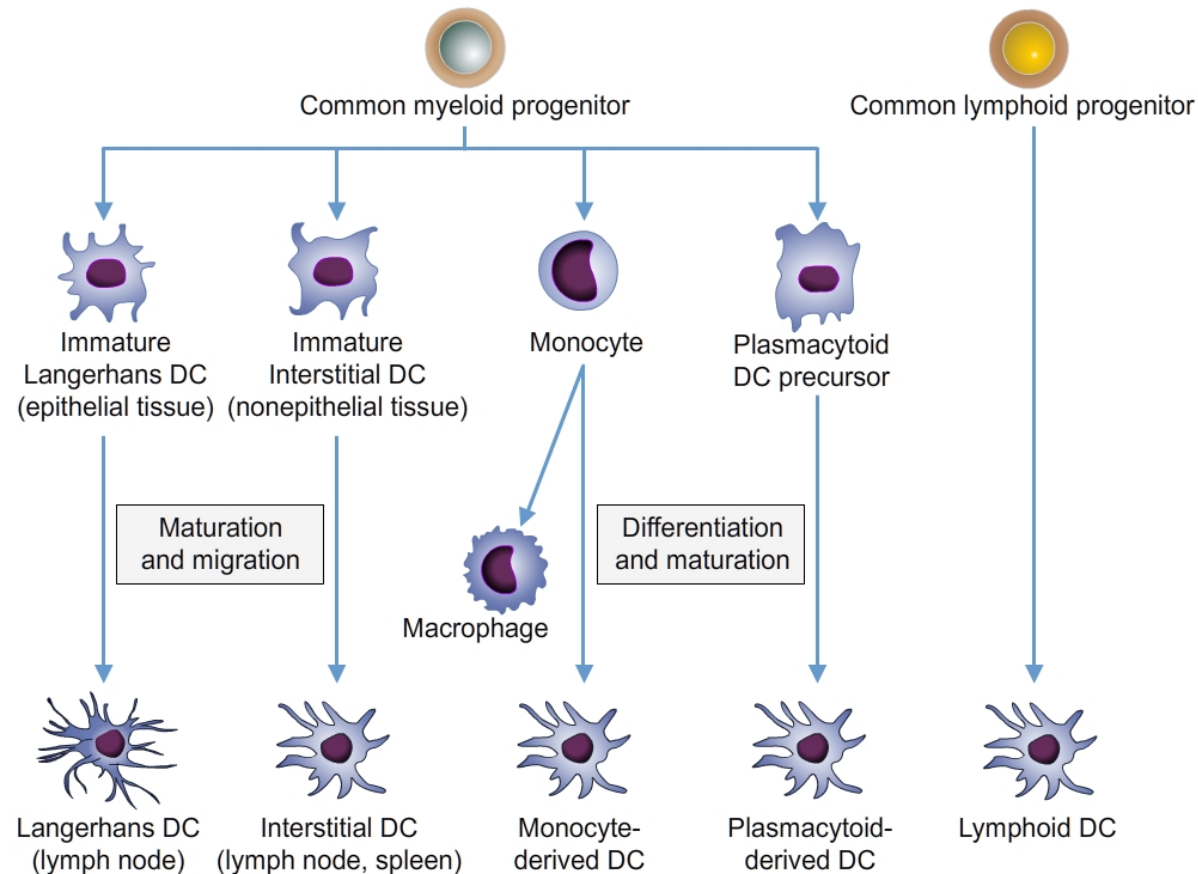
Cellules échantillonnant les antigènes

- Résidentes:
 - Captent l'antigène et le transmettent, intact, aux cellules présentatrices d'antigène (APCs) sous-jacentes (p.ex. cellules M épithéliales concentrées dans le MALT)
- Migratoires, d'origine hématopoïétique (DCs)
 - Captent l'antigène et le transportent vers les organes lymphoïdes éloignés



Cellules dendritiques (DCs)

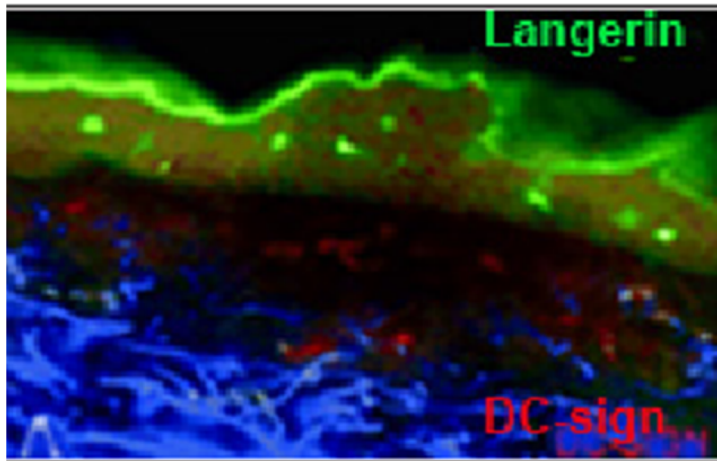
- Population hétérogène, comprenant les DCs lymphoïdes et plasmacytoïdes
- Acteurs majeurs de l'induction de l'immunité adaptative: intègrent les signaux de danger et d'antigène
- Cellules phagocytaires capables de migrer depuis les tissus aux ganglions lymphatiques drainants et d'y acheminer leur charge d'antigène
- Stimulent les cellules T dans les ganglions lymphatiques



La peau abrite deux types de cellules échantillonnant les antigènes

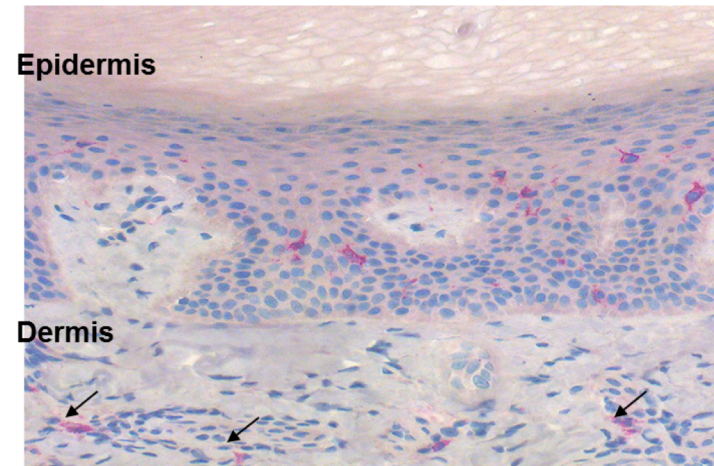
Cellules de Langerhans

- Possèdent des *granules de Birbeck* typiques, remplis de Langerines.
- Captent des antigènes (ainsi que les cellules apoptotiques de la peau) et migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux
- Résident dans l'**épiderme**



Cellules dendritiques dermiques

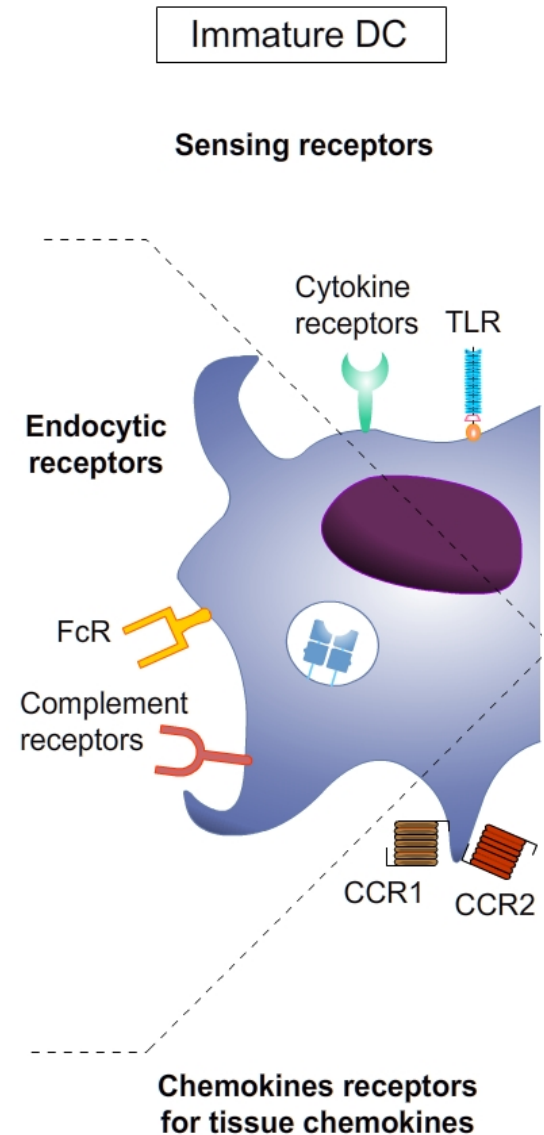
- Dépourvus de granules de Birbeck et de Langerine
- Résident dans le **derme** (mais dérivés de la moelle osseuse)



Cellules dendritiques immatures

DCs immatures

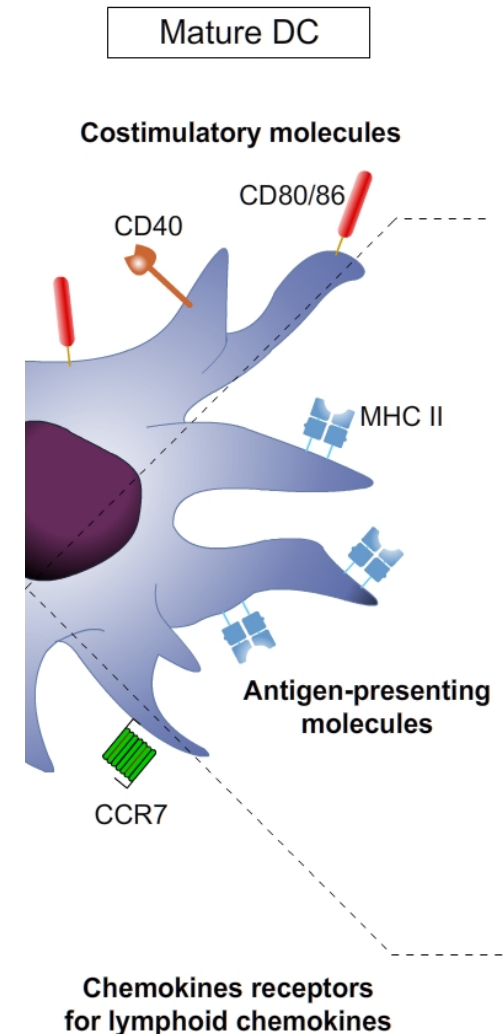
- Présentes dans tout tissu exposé aux antigènes
- Capacité élevée pour la captation d'antigène mais capacité limitée pour la présentation d'antigène
- Expriment un nombre élevé de **récepteurs**:
 - **Récepteurs des chimiokines** (CCR1, CCR2, CCR5, CCR6)*
 - **Récepteurs endocytaires** permettant de capter les antigènes
 - Récepteurs phagocytaires directs (p.ex. DC-SIGN, récepteur au mannose) spécifiques de dérivés microbiens
 - Récepteurs phagocytaires d'éléments opsonisés (récepteurs Fc & du complément)
 - Récepteurs des intégrines, impliqués dans la captation des corps apoptotiques
 - **Récepteurs de détection** permettant d'intégrer les informations sur l'antigène
 - TLRs
 - Récepteurs des cytokines



Cellules dendritiques matures

DCs matures

- Localisées exclusivement dans les zones à cellules T des organes lymphoïdes secondaires
- Capacité élevée pour la présentation de l'antigène et l'activation des cellules T, mais capacité diminuée pour la captation des antigènes
- Expriment les **récepteurs** suivants:
 - **Récepteur à chimiokines** CCR7, leur permettant de quitter les tissus périphériques pour migrer vers les organes lymphoïdes secondaires où les ligands pour CCR7 sont exprimés de façon constitutive.
 - **Molécules d'adhésion** requises pour l'interaction avec les cellules T
 - **Molécules MHC de classe II** requises pour la présentation d'antigène.
 - **Molécules co-stimulatrices** (CD80, CD86, CD40) requises pour l'activation des cellules T réactives
- Perdent l'expression des récepteurs endocytaires



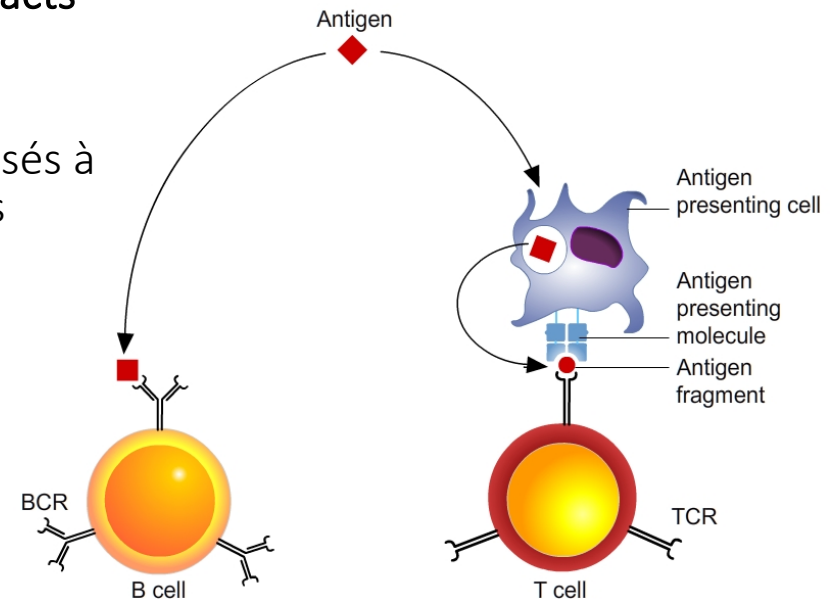
Reconnaissance de l'antigène

Le système immunitaire adaptatif a développé **deux stratégies majeures de reconnaissance de l'antigène**:

- **Immunoglobulines (Igs)**, exprimées par les lymphocytes B
- **Récepteurs des cellules T (TCRs)**, exprimés par les lymphocytes T

Le mode de reconnaissance de l'antigène diffère nettement entre cellules B et cellules T:

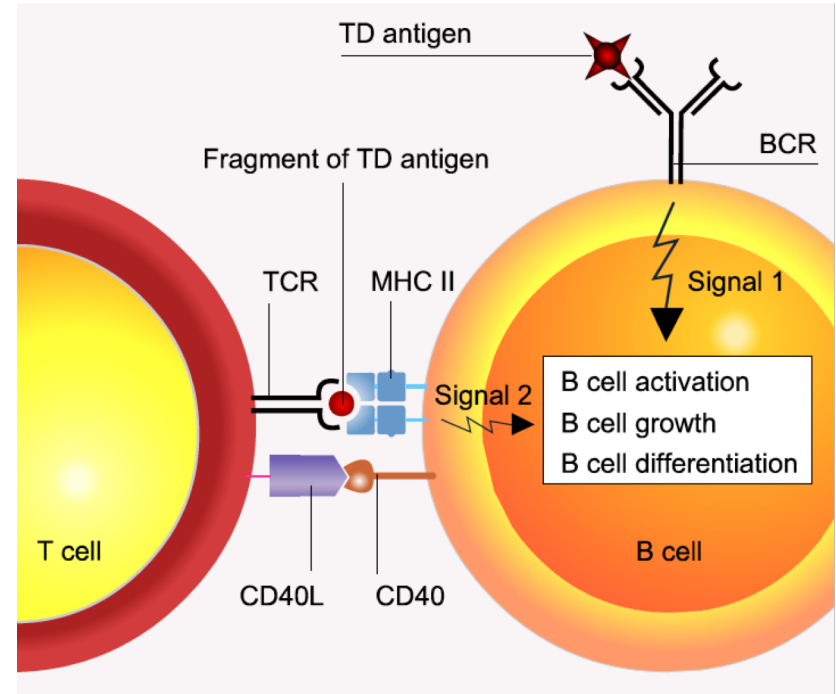
- **Les cellules B** reconnaissent des **antigènes intacts** (natifs)
- **Les cellules T** reconnaissent des **fragments d'antigène** (généralement des peptides) exposés à la surface des cellules hôte par des molécules présentatrices d'antigène



Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes B: TD

Thymus-dépendant (TD)

- On appelle antigènes TD, les antigènes qui activent des cellules B avec l'aide de T CD4+ spécifiques du même antigène
- La plupart des antigènes TD sont des protéines

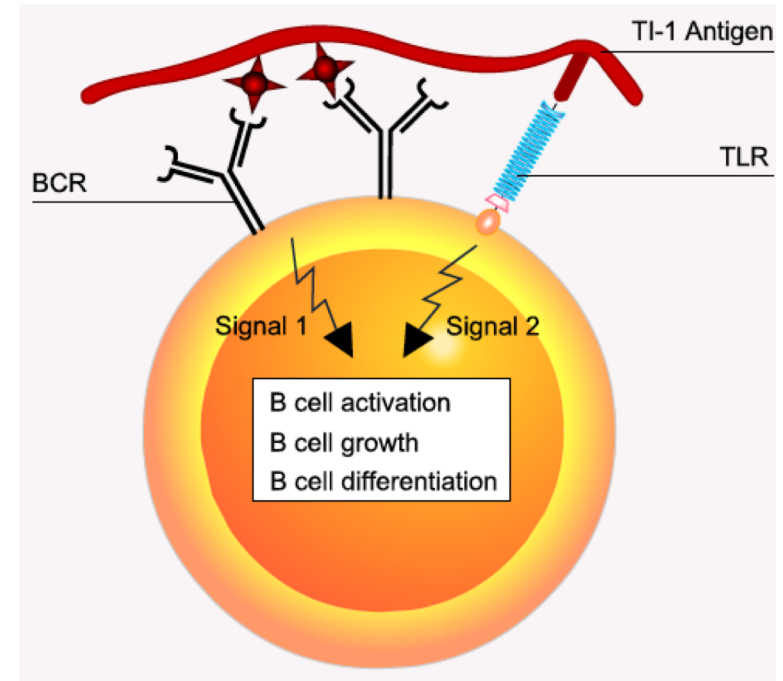


Les antigènes TD ne génèrent qu'un faible signal BCR. Afin d'être activées par un antigène TD, les cellules B ont besoin de l'aide d'une cellule T helper spécifique du même antigène TD. Cette aide se fait sous forme d'une interaction CD40L sur la cellule T avec CD40 sur la cellule B. Pour que cette interaction ait lieu, la cellule B doit d'abord présenter des fragments de l'antigène TD sur ses molécules MHC II afin de faire reconnaître l'antigène à la cellule T helper.

Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes B: TI-1

Thymus-indépendant de type 1 (TI-1) (Non spécifique)

- On appelle antigènes TI-1 des antigènes qui engagent le BCR et des récepteurs co-stimulateurs sur les cellules B.
- p. ex. le lipopolysaccharide (LPS) qui se lie au TLR4.
- Génère uniquement des réponses IgM de courte durée sans mémoire
- Représente une branche évolutivement ancienne de la défense de l'hôte contre les microbes.



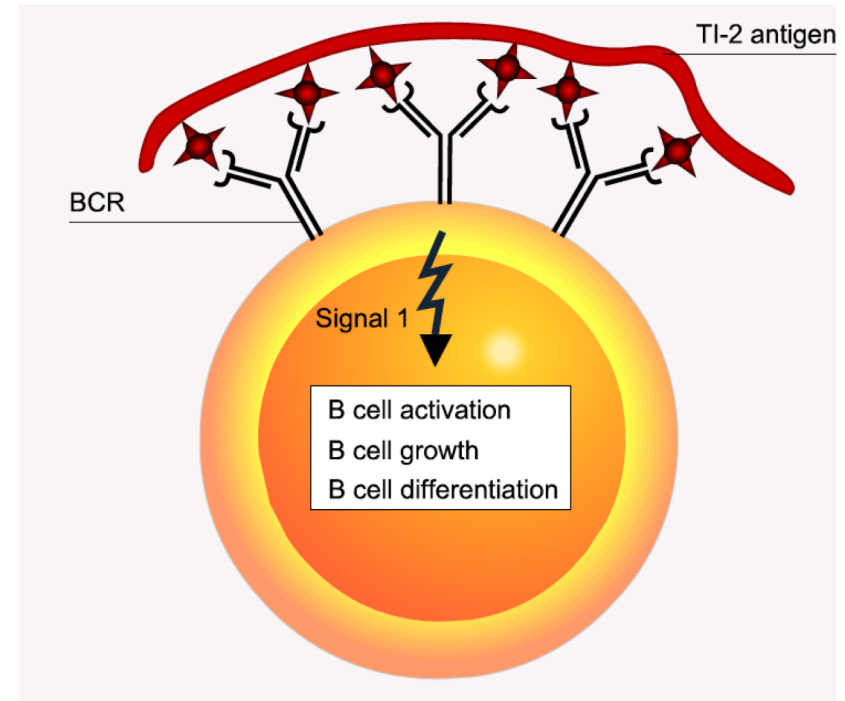
Les antigènes TI-1 stimulent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en l'absence de stimulation des cellules T. A faible concentration, les antigènes TI-1 activent les cellules B **capables de fixer le TI-1 de façon spécifique par leur BCR, donnant lieu à des anticorps spécifiques**. A concentration élevée, les antigènes TI-1 sont capables d'activer toutes les cellules B, ce qui résulte dans la production d'anticorps polyclonaux.

La réponse immunitaire B TI-1 est importante lors des étapes précoces d'une infection par des pathogènes extracellulaires, parce qu'elle permet une activation rapide et ne requiert ni l'aide des cellules T ni la maturation et l'expansion clonale.

Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes B: TI-2

Thymus-indépendant de type 2 (TI-2) (Non-spécifique)

- On appelle antigènes TI-2 des molécules de masse moléculaire élevée à épitopes répétés qui génèrent un cross-linking important des BCRs et stimulent la prolifération et la différenciation des cellules B spécifiques sans l'aide des lymphocytes T spécifiques du même antigène.
- Prototype: polysaccharides à masse moléculaire élevée comme le dextran B512.
- Génère uniquement des réponses IgM de courte durée sans mémoire



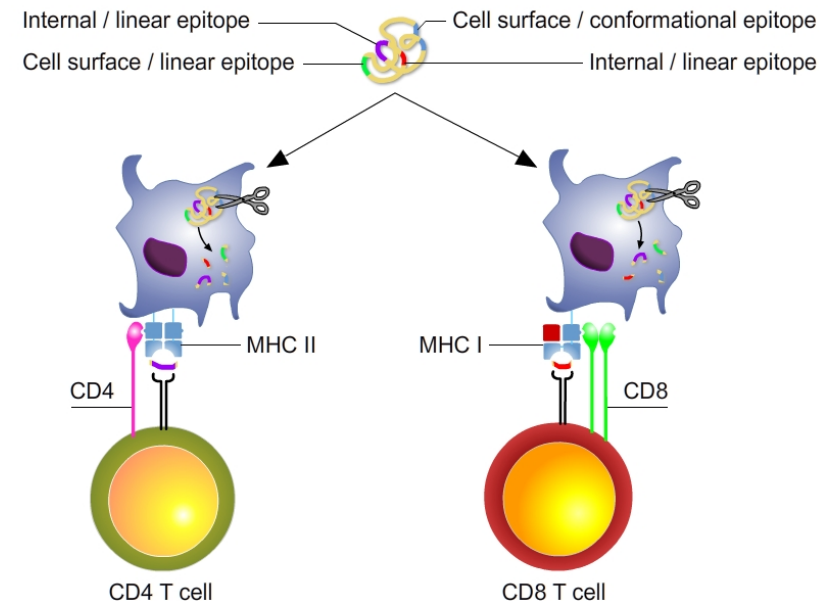
Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes T

Interaction TCR-MHC

- Les cellules T détectent les antigènes via les récepteurs des cellules T (TCRs) sous forme de peptides présentés par des molécules présentatrices d'antigène (MHC) à la surface des cellules présentatrices d'antigène (APCs).

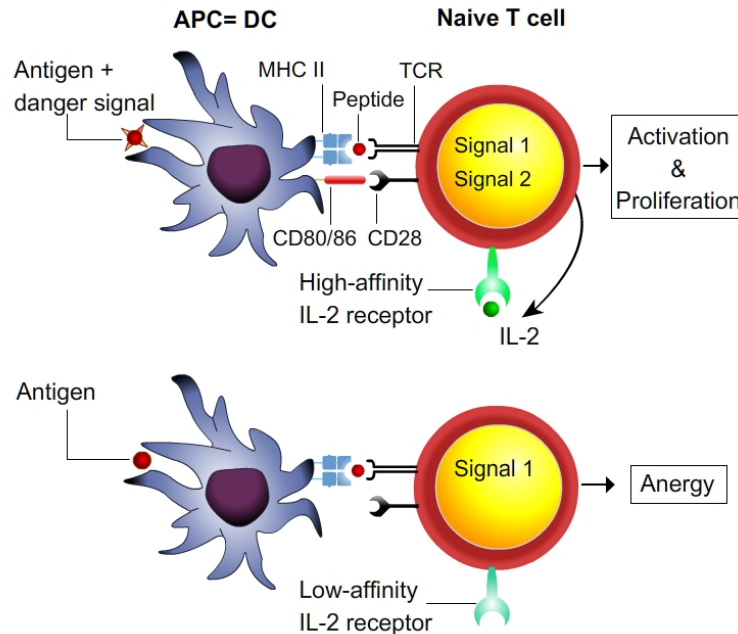
Reconnaissance de peptides

- Les cellules T forment deux populations aux stratégies de reconnaissance d'antigène distinctes:
 - Les cellules T portant des TCRs $\alpha\beta$ reconnaissent des peptides d'origine protéique associés aux molécules MHC
 - Les cellules T CD4+ helper reconnaissent des peptides de 10-20 acides aminés présentés par les molécules MHC de classe II
 - Les cellules T CD8+ reconnaissent des peptides de 8-10 acides aminés présentés par les molécules MHC de classe I
 - Les cellules T portant des TCRs $\gamma\delta$ reconnaissent des petites molécules phosphorylées et des antigènes bactériens lipidiques liés à des molécules présentatrices d'antigène non-polymorphiques et conservées au cours de l'évolution, les molécules de la famille CD1 *.

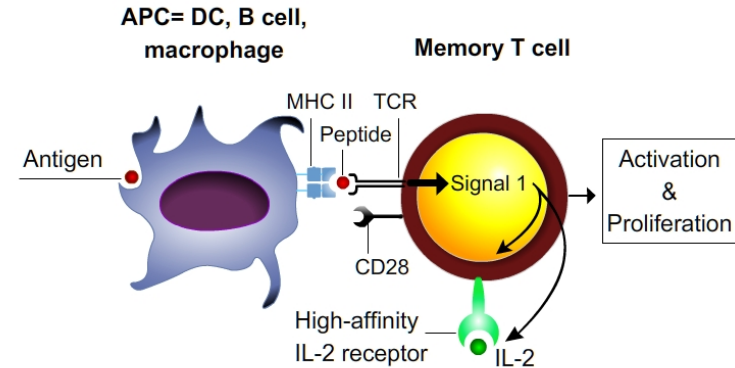


Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes T

Cellules T naïves



Cellules T à mémoire



Pour être activée, une cellule T naïve doit intégrer deux signaux: le signal 1 généré lors des interactions entre le TCR de la cellule T et le complexe MHC-peptide d'une cellule APC professionnelle, et le signal 2 généré par la fixation de CD28 sur la cellule T par les molécules co-stimulatrices CD80/CD86 induites sur les APCs professionnelles en réponse aux signaux de danger. Les cellules dendritiques sont les seules APCs professionnelles capables d'activer des cellules T naïves in vivo.

Les cellules T à mémoire dépendent moins de la co-stimulation que les cellules T naïves pour être activées et dès lors peuvent être activées par toute APC professionnelle en l'absence de conditions de co-stimulation.

Conclusions | Reconnaissance des antigènes

- Les cellules dendritiques forment une classe hétérogène de cellules qui initient les réponses T en captant et en présentant les antigènes aux cellules T.
- Cellules B et cellules T ont des modes de reconnaissance d'antigène différents.
- Les cellules T reconnaissent des fragments (généralement des peptides) exposés à la surface des cellules hôte par des molécules présentatrices d'antigène (MHC).
- Les cellules B sont capables de reconnaître des antigènes intacts par leurs BCRs.
- Deux modes d'activation des cellules B:
 - Par des antigènes thymus-dépendants (TD): antigènes contre lesquels les cellules B ne peuvent pas produire d'anticorps sans l'aide de cellules T CD4+ spécifiques du même antigène. La plupart des antigènes TD sont des protéines.
 - Par des antigènes thymus-indépendants (TI): antigènes contre lesquels les cellules B n'ont pas besoin d'aide des cellules T CD4+. La plupart des antigènes TI sont soit des antigènes qui engagent également des récepteurs co-stimulateurs sur les cellules B (TI-1) ou des molécules à épitopes répétés qui engagent plusieurs BCRs à la fois (TI-2). Les antigènes TI ne génèrent que des réponses de courte durée et sans mémoire.

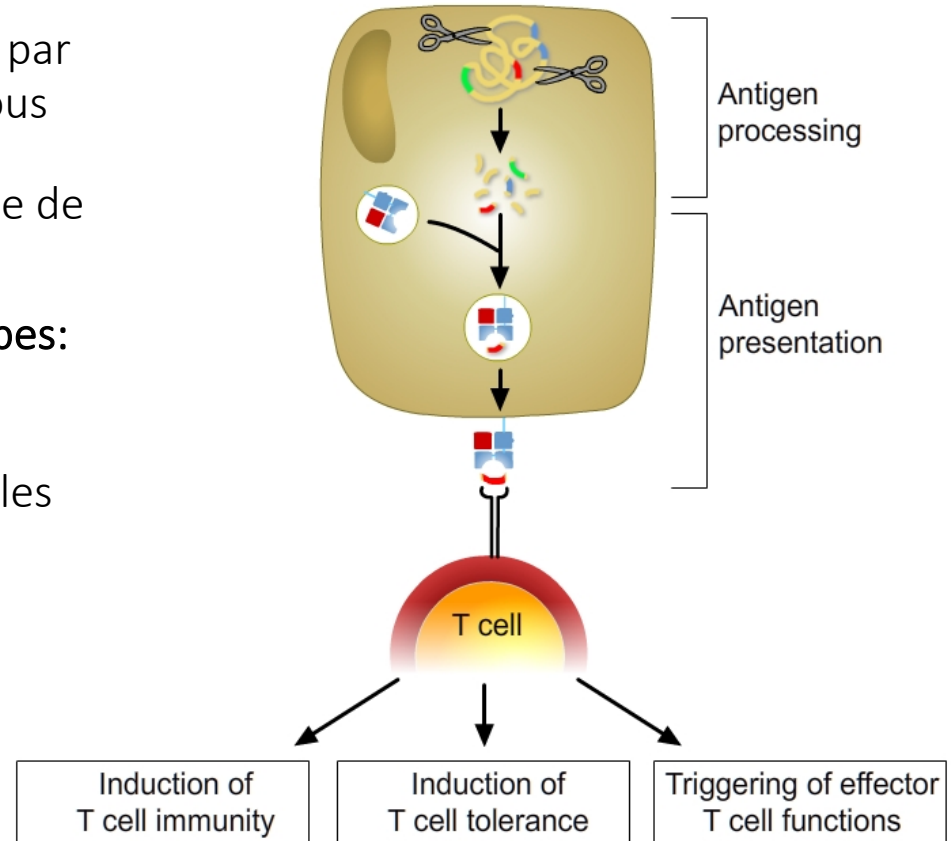
Présentation de l'antigène

Qu'est-ce la présentation d'antigène?

La présentation d'antigène décrit le processus par lequel les cellules présentent des antigènes sous forme de courts fragments liés aux molécules présentatrices d'antigène à leur surface, en vue de leur reconnaissance par les lymphocytes T.

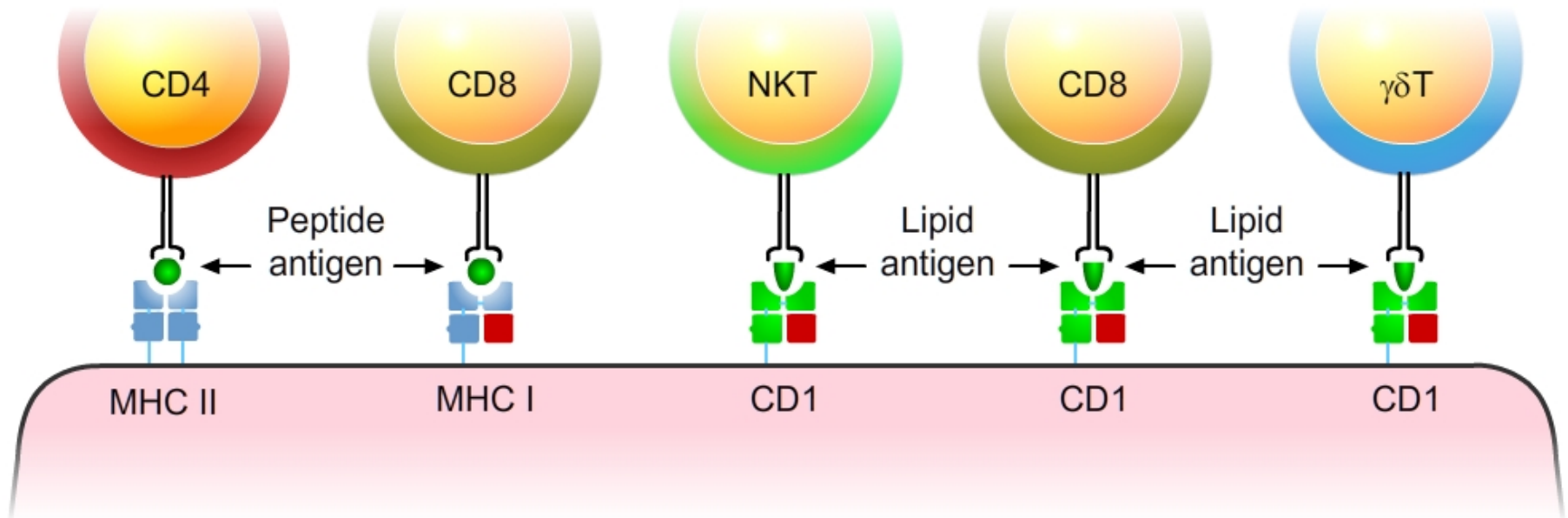
La présentation d'antigène se fait en deux étapes:

- **Maturation de l'antigène**
- **Apprêtement des fragments d'antigène** sur les molécules MHC, suivi du transport et de la présentation de ces complexes à la surface cellulaire



Présentation d'antigène: molécules MHC

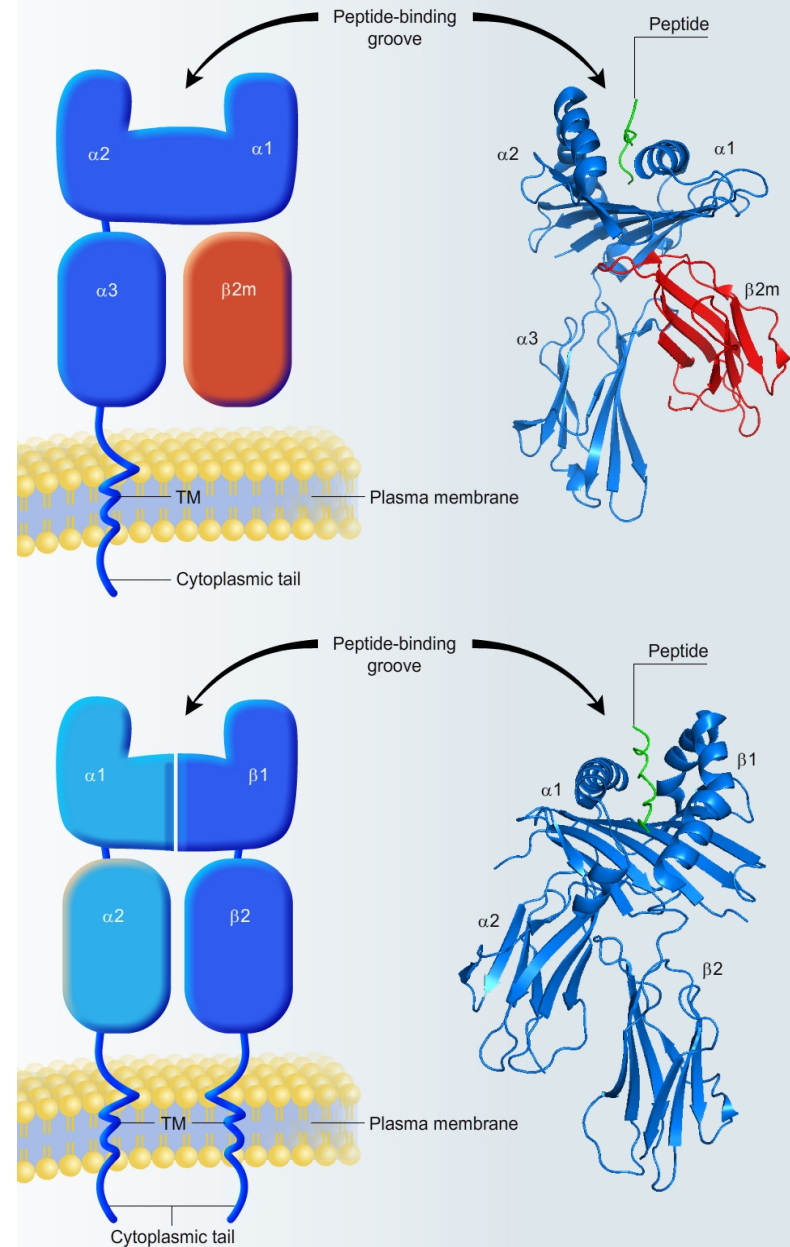
Molécule	Type d'antigène	Exprimé par	Fonction
MHC de classe I	protéines	Presque toutes les cellules	Présentent des peptides aux cellules T CD8+ restreintes au MHC de classe I
MHC de classe II	protéines	DCs, cellules B, macrophages	Présentent des peptides aux cellules T CD4+ restreintes au MHC de classe II
CD1	Lipides et glycolipides	Nombre limité de types cellulaires	Présentent des antigènes lipidiques aux cellules NKT cells, aux cellules T CD8+ et aux cellules T $\gamma\delta$



Structure des molécules MHC

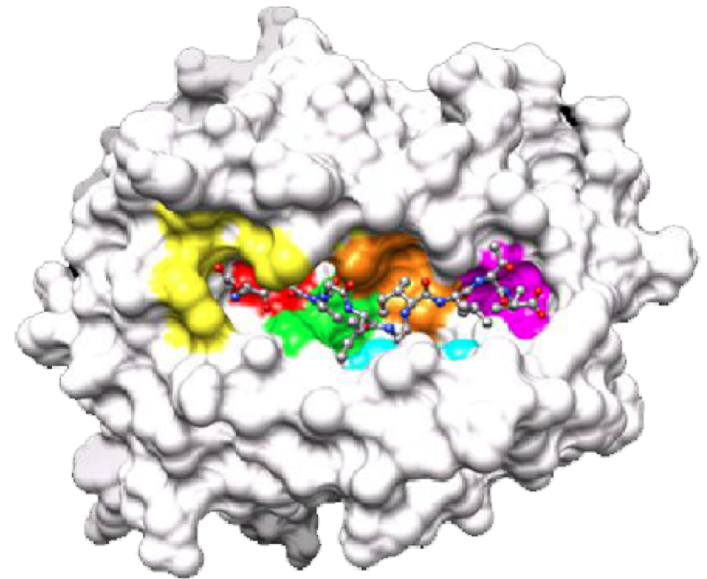
- Les deux types de molécules MHC contiennent une poche capable de fixer le peptide ainsi que des parties invariables capables de se lier à CD8 ou CD4.
- Les deux domaines les plus externes ($\alpha 1$ et $\alpha 2$ pour MHC classe I, $\alpha 1$ et $\beta 2$ pour MHC classe II) sont des domaines uniques à chaque MHC.

$\beta 2m$, $\beta 2$ -microglobuline;



MHC: Le domaine de liaison au peptide

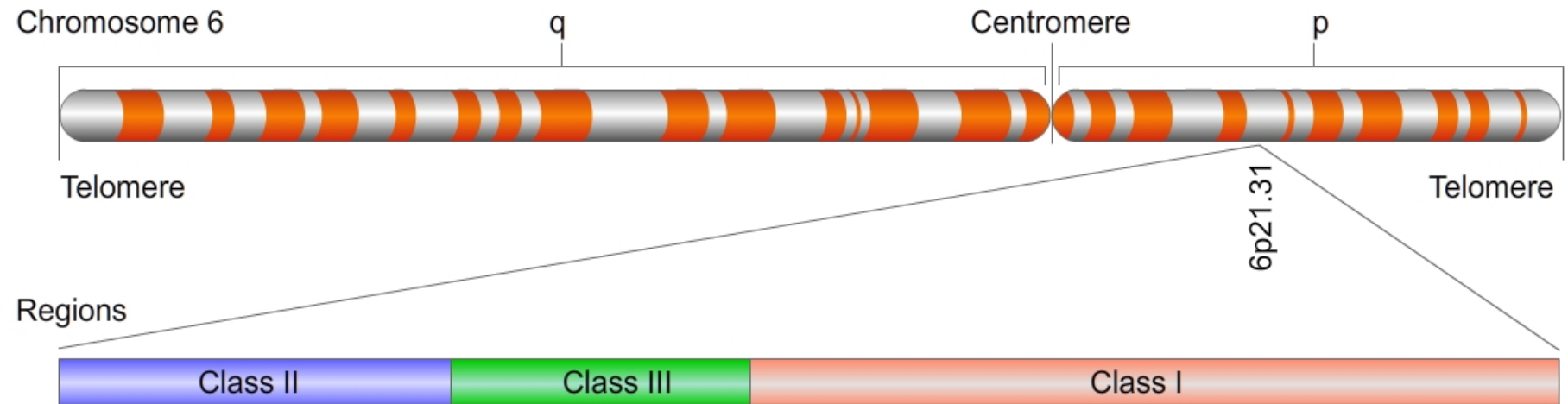
- Les domaines MHC se replient de façon à former une **poche ou fente**.
- Cette poche forme le **site de fixation du peptide**, où il est présenté aux cellules T.
- Une molécules MHC peut accueillir un **nombre limité de peptides**.



Le complexe génique MHC

Le locus HLA (Human Leukocyte Antigen) est localisé sur le chromosome 6 et s'étend sur environ 4 Mb.

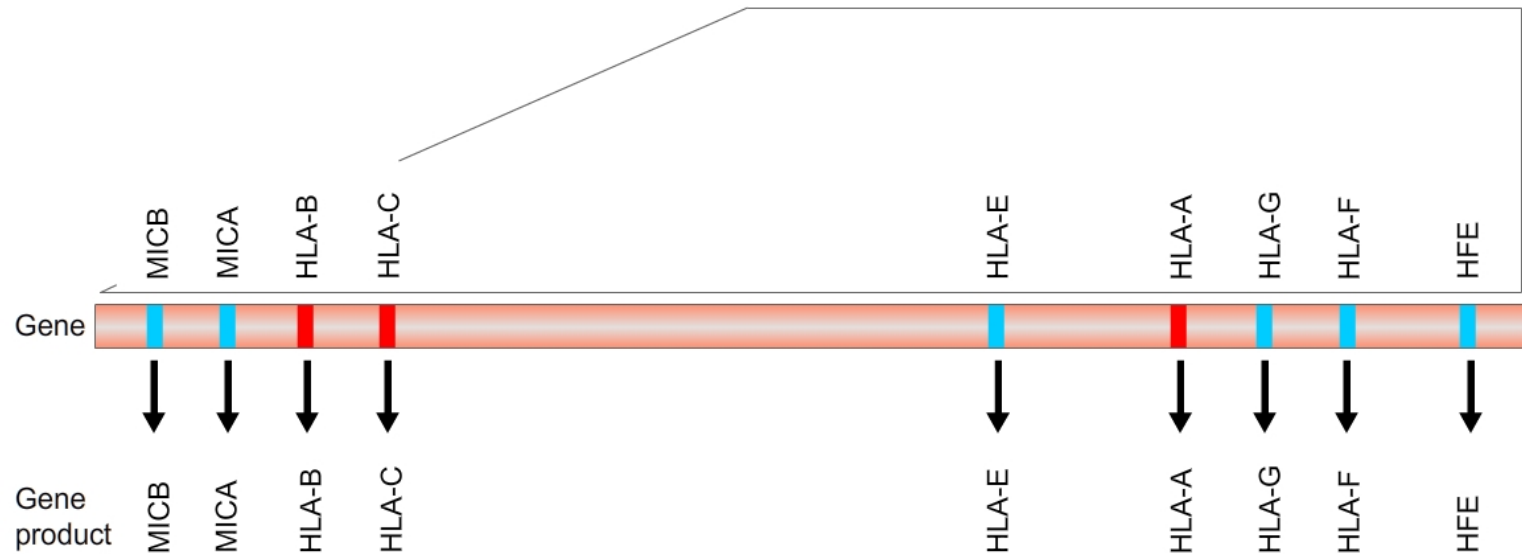
- Région **dense en gènes**: contient plus de 220 gènes identifiés, dont plus de 40 codant pour des molécules MHC
- La moitié des gènes environ sont des gènes non-MHC à **fonction immunologique**
- Nombreux **pseudogènes** ou gènes de fonction inconnue



Le complexe génétique MHC: HLA de classe I

Chez l'homme, la locus codant le MHC de la classe I recouvre 2 Mb et contient:

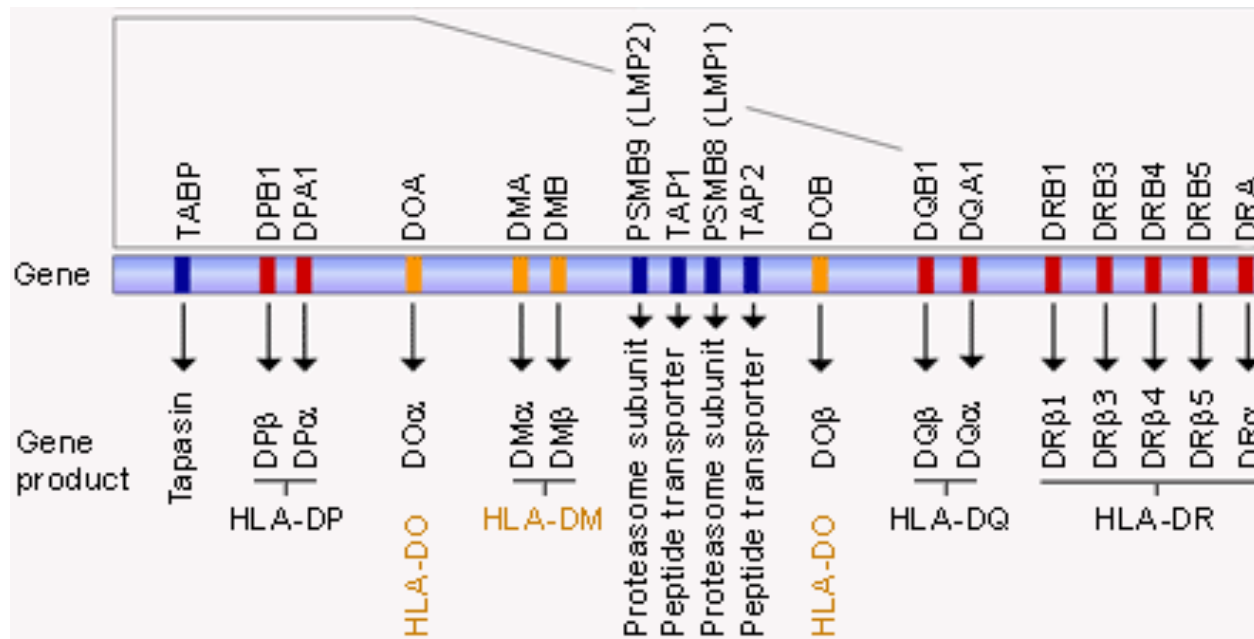
- **HLA-A, B, C** codant pour la chaîne α des molécules MHC I "classiques"
- Plusieurs gènes codant pour la chaîne α des molécules MHC I "non-classiques"
- Des pseudogènes et des gènes non-MHC
- Des gènes de fonction inconnue



Le complexe génique MHC: HLA de classe II

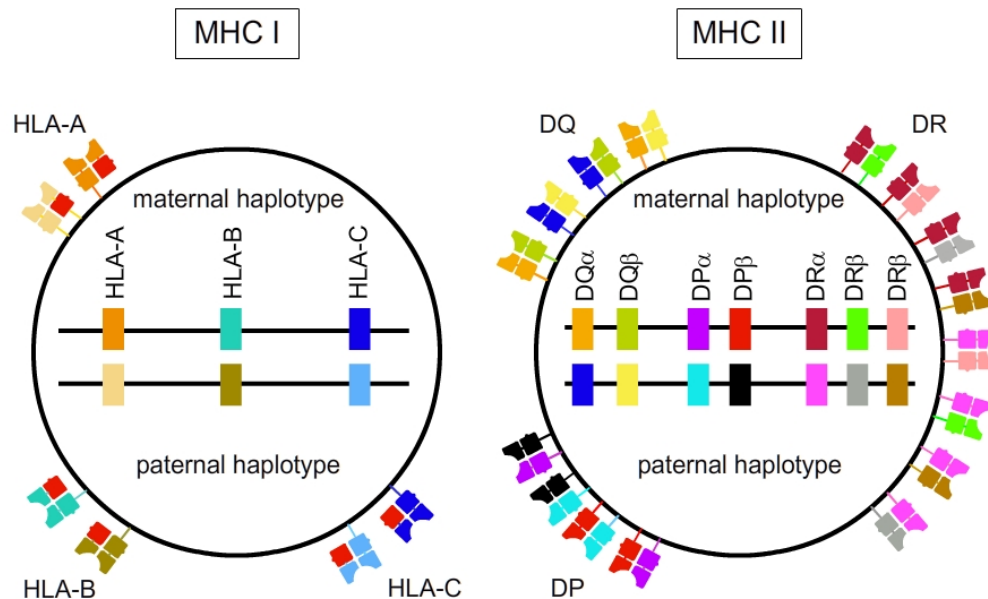
Chez l'homme, la région de la classe II s'étend ~ 750 kb et contient:

- Trois groupes de gènes de classe II "classiques", appelés **HLA-DR**, **-DP** et **-DQ**
- Deux paires de gènes de classe II «non-classiques», appelés **HLA-DM** et **HLA-DO**
- Une série de gènes qui jouent un rôle important dans la voie de la présentation des antigènes de classe II
- Des pseudogènes



MHC: expression codominante

- L'expression des gènes MHC est **co-dominante**
- **MHC de classe I**
 - Consiste en une chaîne α et la β 2-microglobuline
 - Une même cellule peut exprimer jusqu'à **6 molécules de MHC de classe I différentes**
- **MHC de classe II**
 - consiste en une chaîne α et une chaîne β
 - Les chaînes α et β peuvent s'appareiller en cis (les deux proviennent du même chromosome) ou en trans (une de chaque chromosome)
 - Une même cellule peut exprimer jusqu'à **16 molécules différentes de MHC classe II**



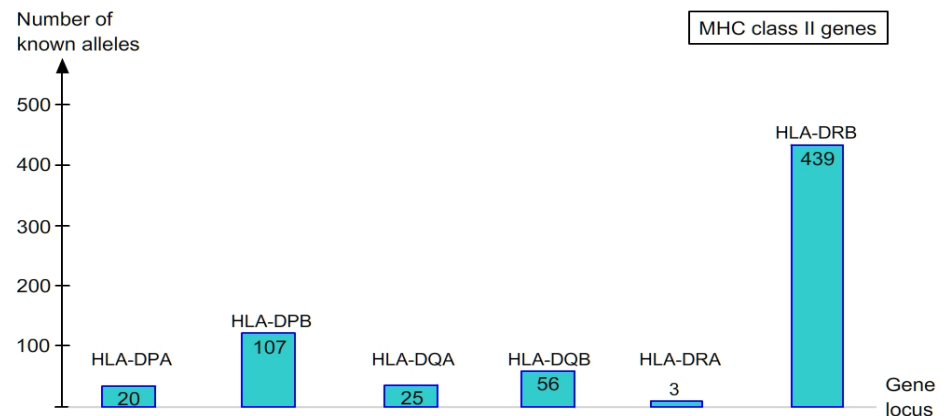
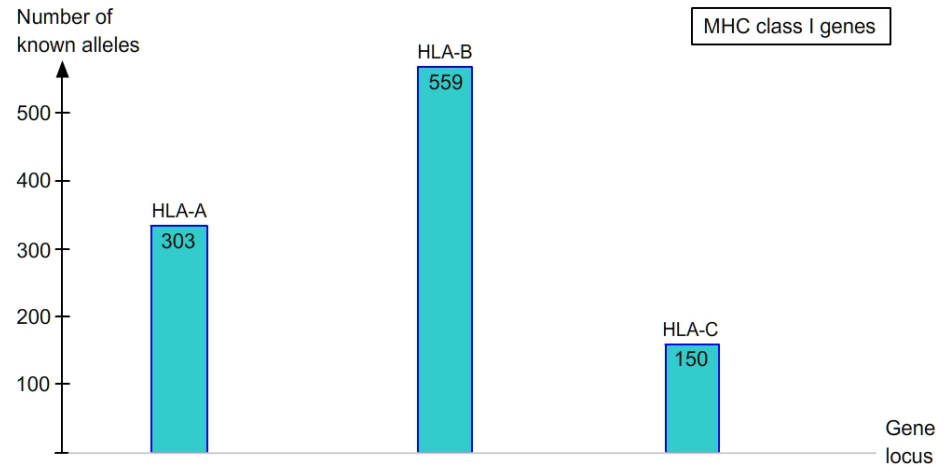
Pourquoi ce nombre élevé de molécules MHC?

Causes de la diversité

- L'expression du MHC est codominante
- Plusieurs gènes, et association en cis ou trans pour le MHC de classe II
- Les gènes MHC sont polymorphiques au sein de la population humaine

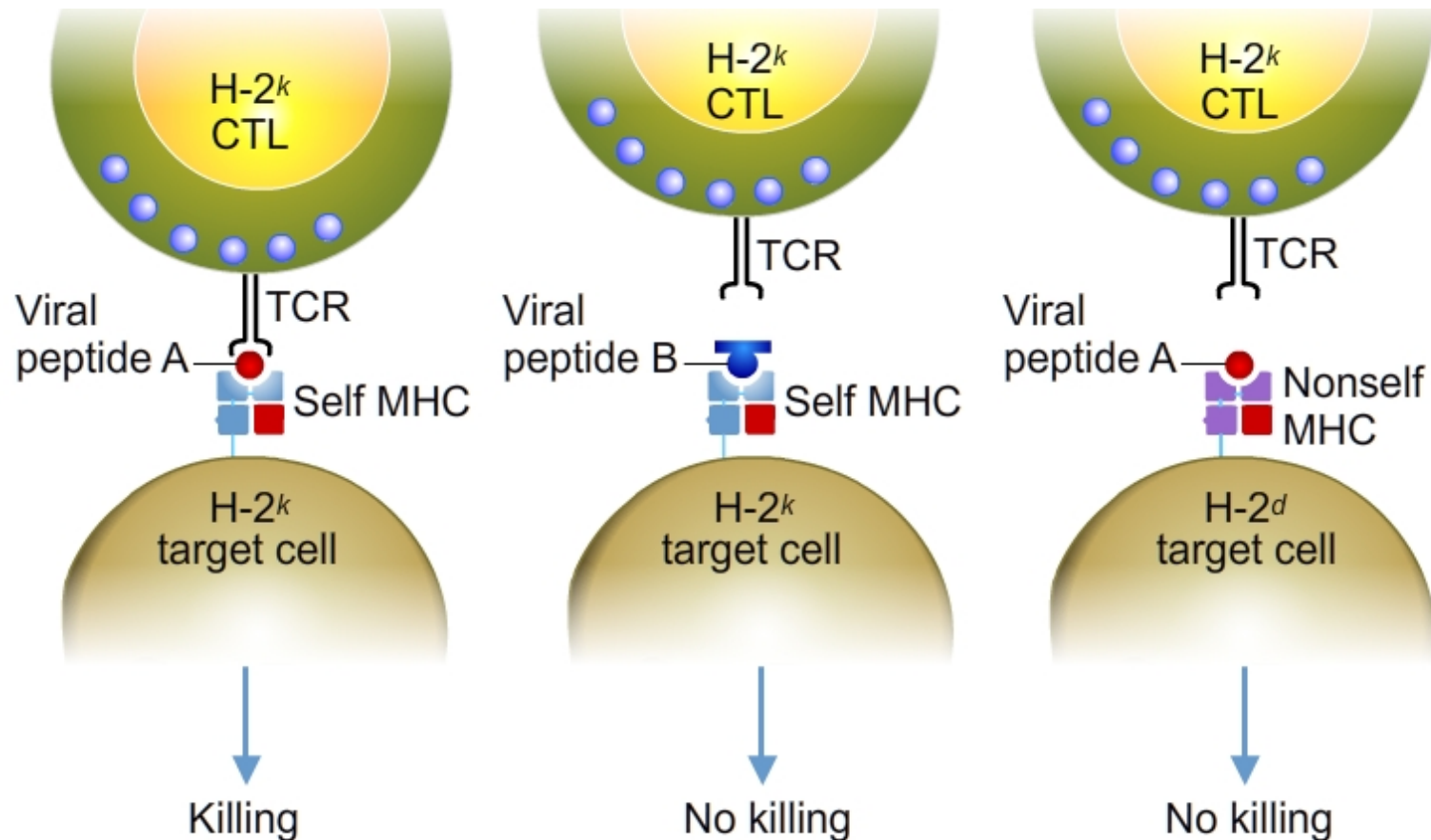
Raisons de la diversité

- Chaque molécule MHC peut présenter un choix limité de peptides → le nombre élevé de molécules MHC exprimées par chaque individu augmente le nombre de peptides possibles
- Garantit que chaque individu puisse répondre différemment à des antigènes différents → augmente les chances de survie au niveau de la population



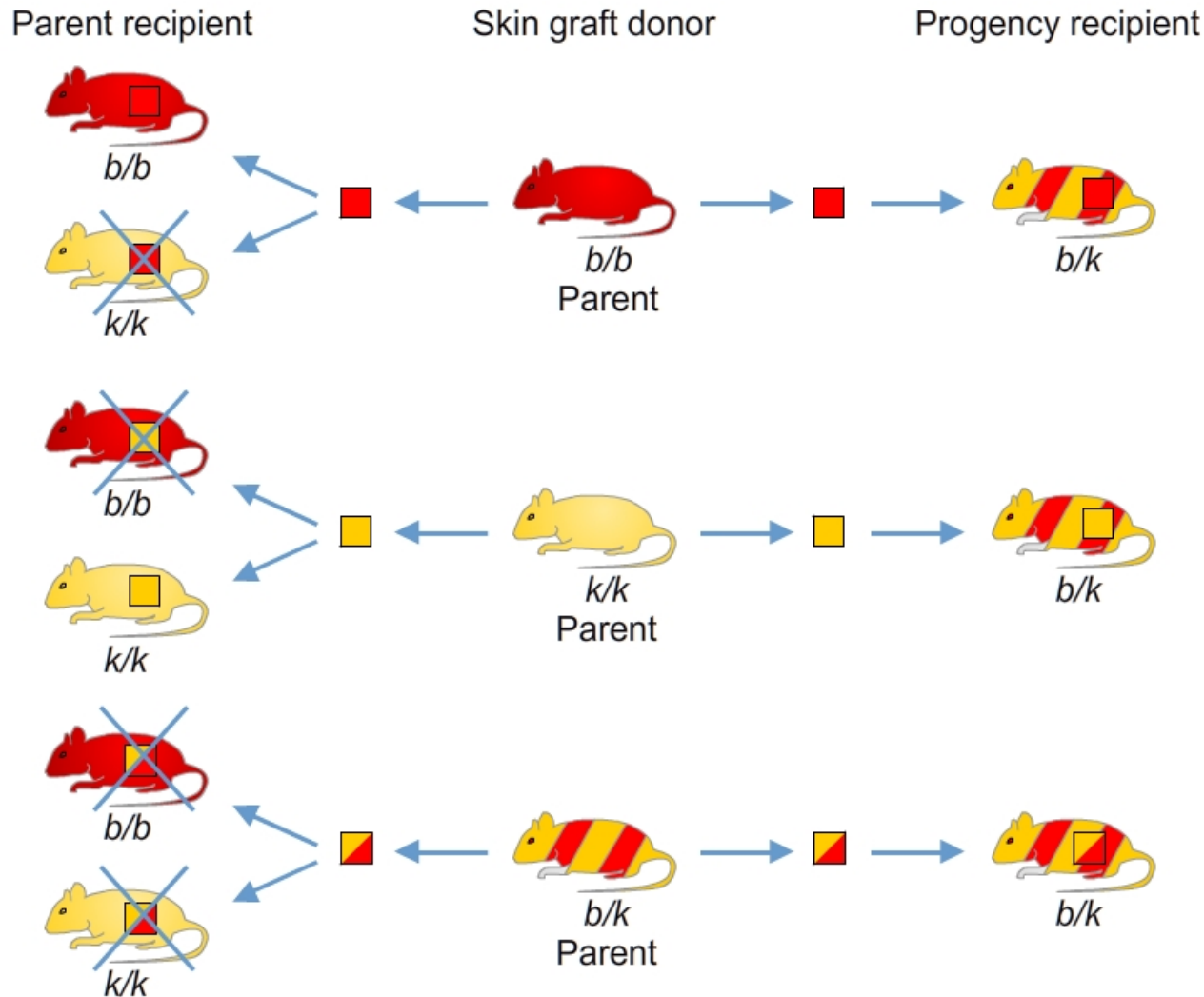
Conséquences de la diversité du MHC (I): restriction au soi

Les réponses des cellules T sont restreintes au soi



Conséquences de la diversité du MHC (II): rejet de greffe

Ensemble avec les protéines ABO du groupe sanguin, la diversité des molécules MHC pose un obstacle aux greffes.



Conclusions | Molécules MHC

Molécules MHC

On appelle MHC l'ensemble des molécules présentatrices d'antigène qui présentent des antigènes protéiques aux lymphocytes T.

- Les molécules MHC de classe I présentent des peptides (de protéines cytosoliques) aux cellules T CD8+.
- Les molécules MHC de classe II présentent des peptides (de protéines endocytosées) aux cellules T CD4+.
- Chaque variant MHC peut fixer un choix varié mais limité de peptides.

Polymorphisme du MHC

Dans chaque individu, le nombre de molécules MHC est important pour présenter de nombreux antigènes.

- Le MHC est polygénique: les cellules expriment plusieurs molécules de chaque classe
- Le MHC est polymorphique: chaque molécules MHC existe sous forme de multiples variants
- Co-dominance: chaque molécule MHC existe sous deux variants dans les individus hétérozygotes

Diversité du MHC

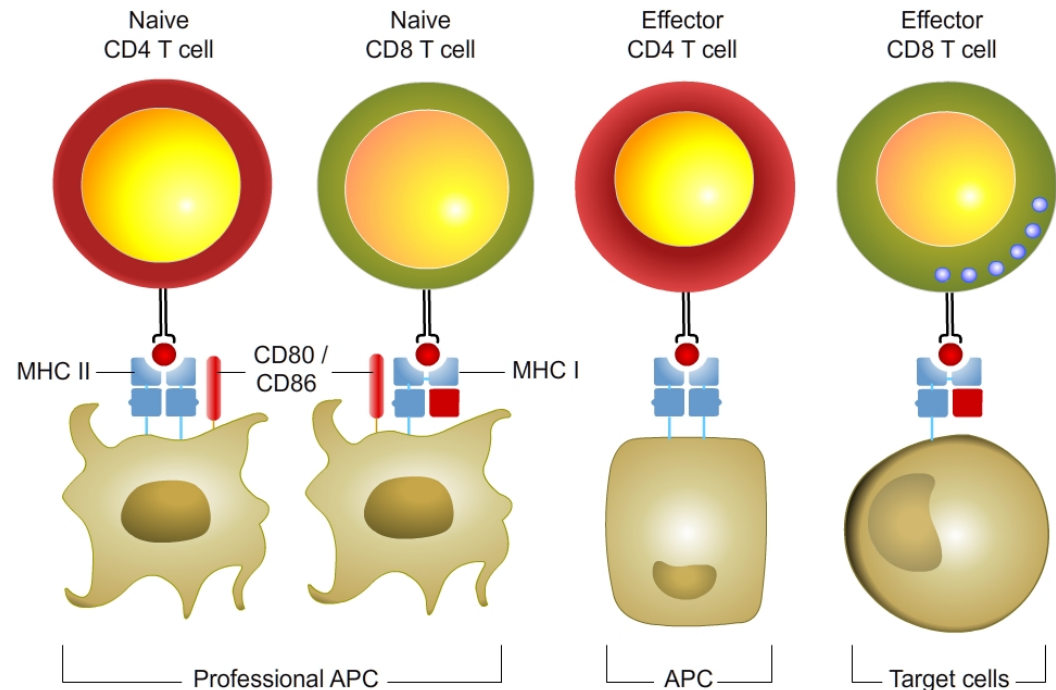
- garantit un niveau de diversité dans la présentation des peptides pour un individu
- explique pourquoi deux individus sont capables de présenter et de répondre à des antigènes différents
- explique la restriction au soi: les cellules T reconnaissent des antigènes présentés par les molécules MHC du soi.
- Contribue au rejet de greffe entre individus

Caractéristiques des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC)

Feature	Significance	
Codominant expression: Both parental alleles of each MHC gene are expressed	Increases number of different MHC molecules that can present peptides to T cells	
Polymorphic genes: Many different alleles are present in the population	Ensures that different individuals are able to present and respond to different microbial peptides	
MHC-expressing cell types: Class II: Dendritic cells, macrophages, B cells Class I: All nucleated cells	CD4⁺ helper T lymphocytes interact with dendritic cells, macrophages, B lymphocytes CD8⁺ CTLs can kill any virus-infected cell	

Quelles cellules présentent l'antigène?

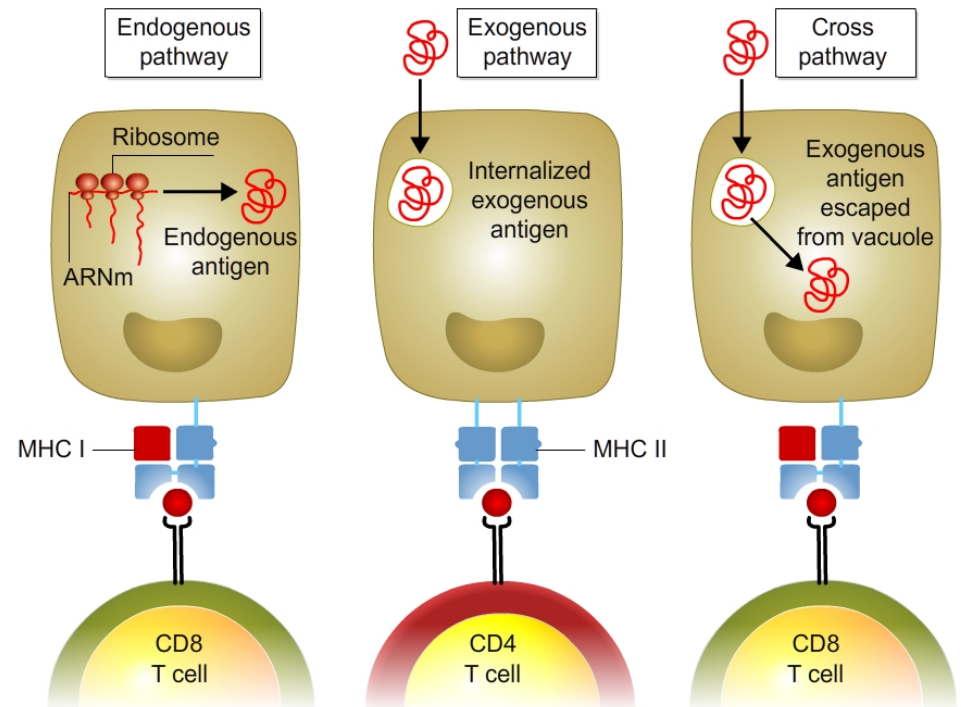
- Toutes les cellules à l'exception des globules rouges expriment des molécules MHC de classe I, peuvent présenter des antigènes et peuvent agir en tant que cellules présentatrices d'antigène.
- Le terme de **cellule présentatrice d'antigène (APC)** est réservé aux cellules dendritiques, aux macrophages et aux cellules B, capables de donner un signal co-stimulateur et d'exprimer le MHC de classe II.
- **Les cellules dendritiques (DCs)** sont les APCs professionnelles idéales, puisqu'elles sont capables de présenter les antigènes aux cellules T naïves et de provoquer leur activation.
- **Cellule cible** est le nom donné aux cellules qui présentent l'antigène dans le contexte des molécules MHC de classe I afin de stimuler les cellules T effectrices et être éliminées par ces dernières (p. ex. dans le cas de cellules infectées ou malignes)



Comment les cellules présentent-elles l'antigène?

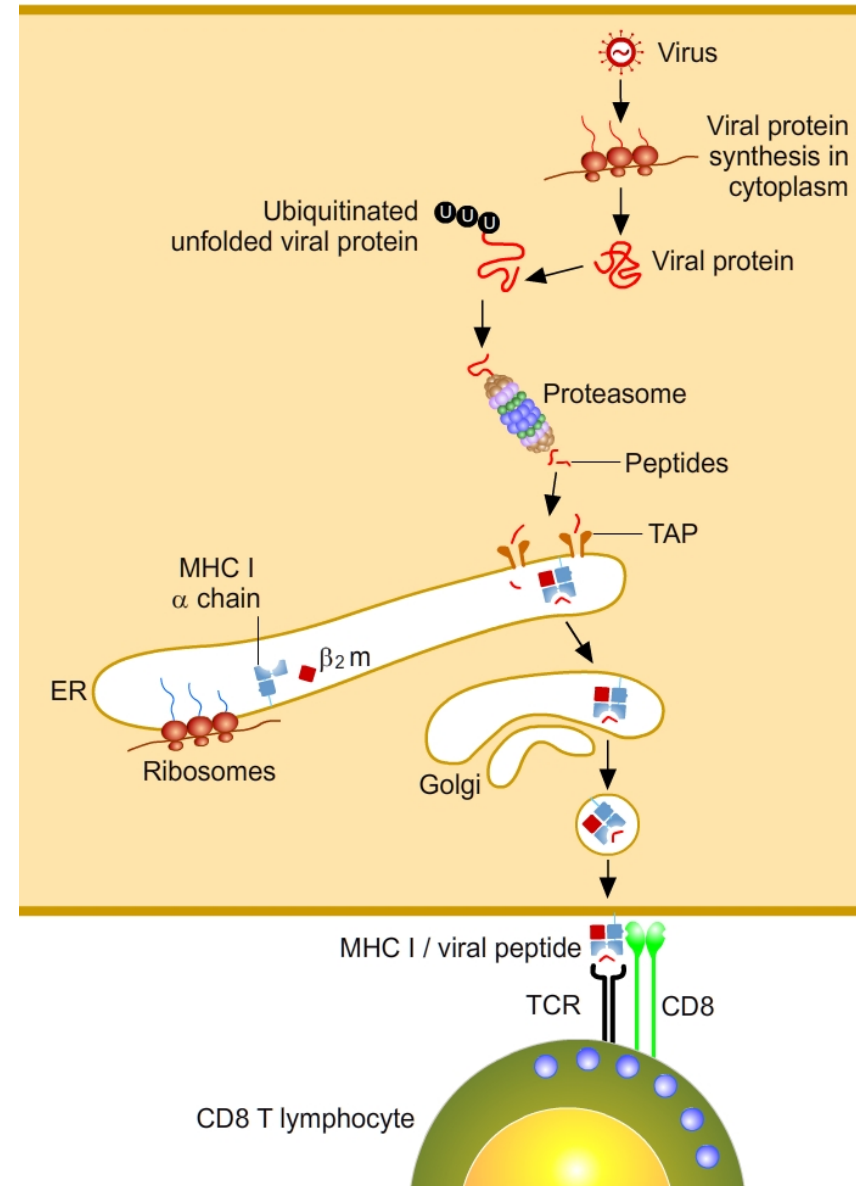
Trois voies de présentation d'antigène

- La **voie endogène** permet aux cellules de présenter des peptides synthétisés de façon endogène sur les molécules MHC de classe I pour la reconnaissance par les cellules T CD8+.
- La **voie exogène** permet aux cellules de présenter des antigènes exogènes internalisés sur les molécules MHC de classe II pour la reconnaissance par les cellules T CD4+.
- La **voie de présentation croisée** permet aux cellules de présenter des antigènes exogènes sur des molécules MHC de classe I pour la reconnaissance par les cellules T CD8+.



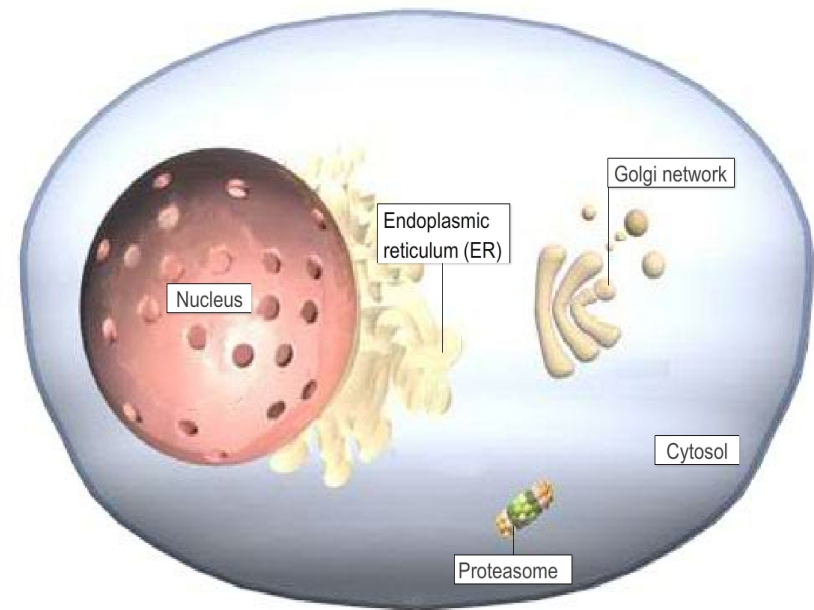
La voie de présentation du MHC I: la voie de biosynthèse des molécules MHC de classe I

- La biosynthèse des molécules MHC I commence par la traduction individuelle des chaînes α et β_2m dans le réticulum endoplasmique (RE) avec l'aide de protéines chaperonnes.
- Les protéines cytoplasmique dérivées du soi ou du non-soi (virus) sont dépliées, ubiquitinées et dégradées par le protéasome. Les peptides résultants sont transportés dans le RE par le transporteur TAP. Une fois dans le RE, les peptides se fixent sur les molécules MHC de classe I nouvellement synthétisées.
- Les complexes peptide-MHC classe I sont transportés à la surface cellulaire et reconnus par les cellules T CD8+.



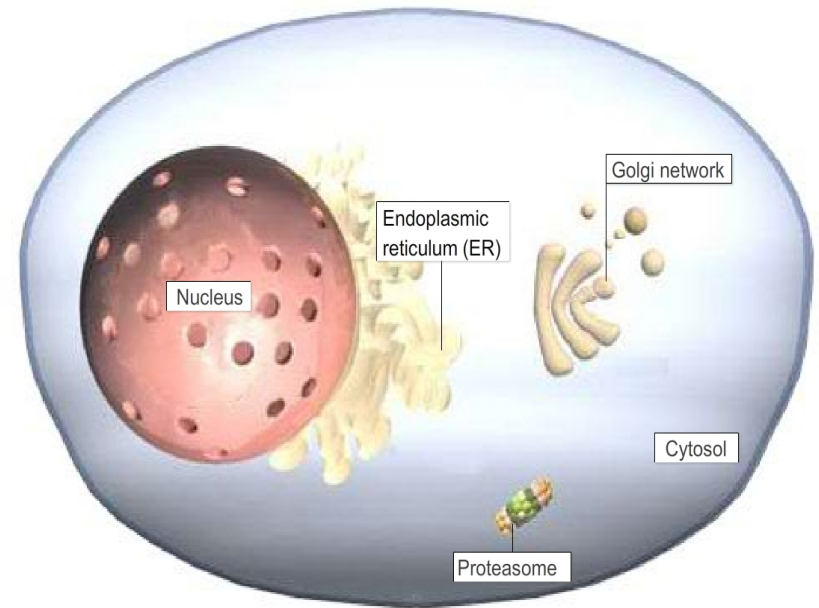
La voie de présentation du MHC I: la voie de biosynthèse des molécules MHC de classe I

La biosynthèse des molécules MHC de classe I commence par la traduction individuelle des chaînes α et β_2m dans le RE. Les chaînes lourdes de classe I nouvellement synthétisées s'associent avec la calnexine, une chaperonne transmembranaire du RE qui protège et stabilise les chaînes lourdes partiellement repliées avant leur association avec la β_2m . Quand β_2m fixe la chaîne lourde, la calnexine est remplacée par le 'complexe de chargement du peptide' qui contient la calréticuline, ERp57 et la tapasine.



La voie de présentation du MHC I: Dégradation et présentation des peptides

Les protéines cytoplasmiques dérivées du soi ou du non-soi (virus) sont dépliées, ubiquitinées et dégradées dans les protéasomes. Les peptides résultants sont transportés dans le réticulum endoplasmique (RE) par le transporteur TAP. Une fois dans le RE, les peptides se fixent sur les molécules MHC classe I nouvellement synthétisées. Les complexes peptide-MHC classe I sont transportés à la surface cellulaire afin d'être reconnus par les cellules T CD8+.



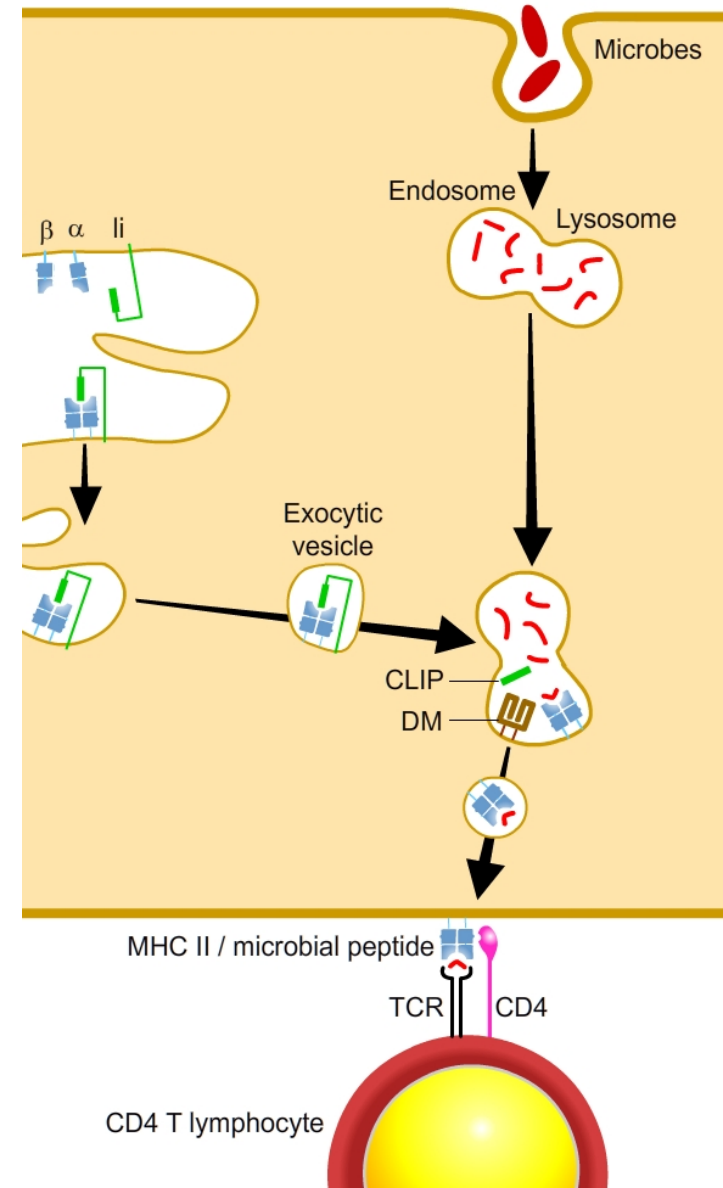
La voie de présentation du MHC de classe II

La voie de biosynthèse des molécules MHC de classe II

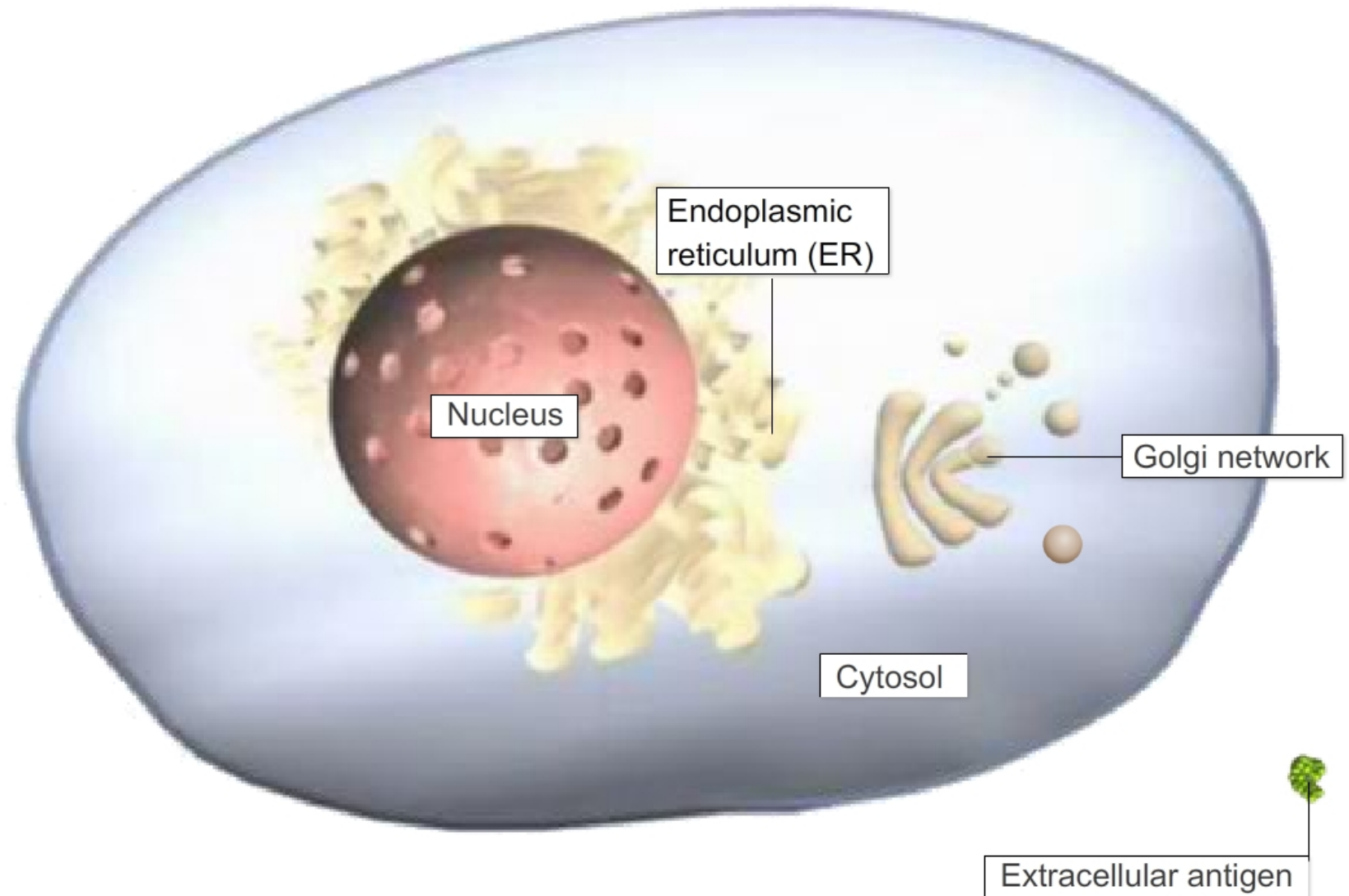
- Les molécules MHC II sont constituées de deux chaînes transmembranaires (α et β) synthétisées et assemblées au sein du RE en présence d'une protéine appelée chaîne invariable (Ii). La chaîne Ii empêche le chargement de peptides sur les molécules de classe II.
- Les complexes trimériques $\alpha\beta/Ii$ sont transportés du RE au Golgi et ensuite distribués aux compartiments endocytaires. Au sein des endosomes, Ii est dégradée, libérant les molécules MHC II pour l'acquisition d'un peptide dérivé des antigènes endocytosés.

La voie endocytaire d'apprêtement de protéines

- Suite à l'internalisation (endocytose), l'antigène se retrouve à l'intérieur d'un endosome qui se transforme en endosome tardif, et qui déplie l'antigène sous l'effet d'un pH bas. La fusion des endosomes avec les lysosomes crée un environnement dégradatif permettant la dénaturation et l'apprêtement des antigènes endocytosés en courts peptides antigéniques.
- Au sein des endosomes, la chaperonne HLA-DM favorise la dissociation du peptide CLIP (un peptide dérivé de Ii) du MHC de classe II, ce qui permet à ce dernier de fixer un peptide endosomal.



La voie de présentation du MHC de classe II



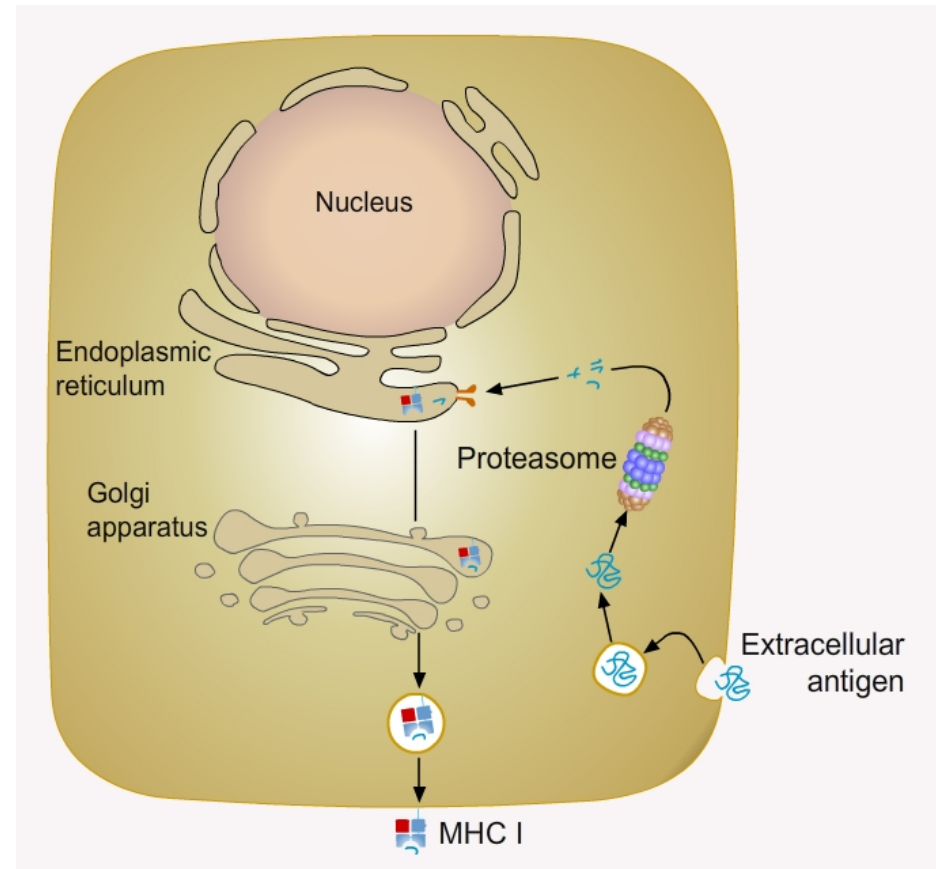
La voie de présentation croisée

La voie de présentation croisée repose sur l'interaction entre:

- **Molécules MHC I** générées dans le réticulum endoplasmique (RE)
- **Peptides** dérivés d'antigènes endocytosés

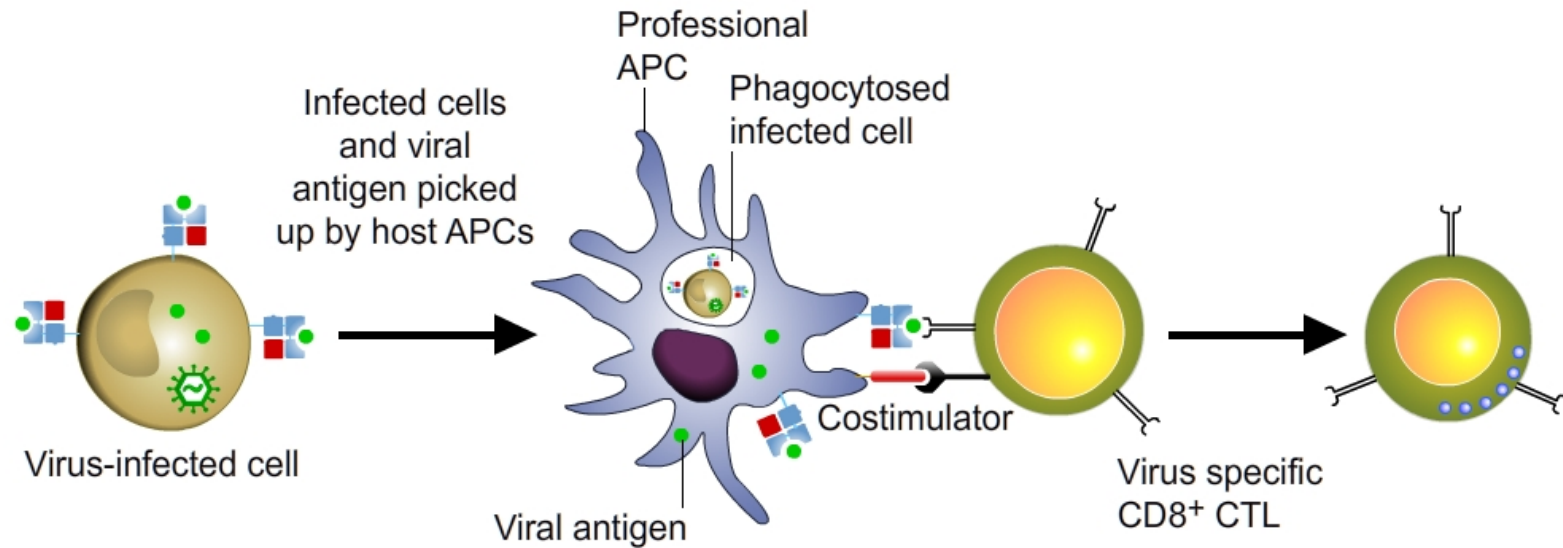
Cette voie exige que les antigènes exogènes soient re-routés pour être chargés sur les molécules MHC I, malgré leur séquestration initiale dans le compartiment endocytaire.

Le mécanisme de cette voie n'est pas encore bien établi.



La voie de présentation croisée

- La voie de présentation croisée est le processus par lequel les DCs présentent des antigènes exogènes sur les molécules MHC de classe I en vue d'activer des cellules T CD8+.
- Cette voie permet aux DCs de générer des cellules T CD8+ cytotoxiques contre les virus, alors même que les DCs ne sont pas infectées par le virus et par conséquent n'expriment pas d'antigènes viraux.



Conclusions | Présentation d'antigène

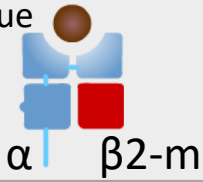
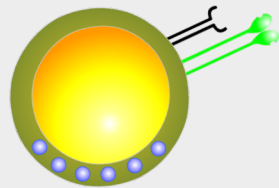
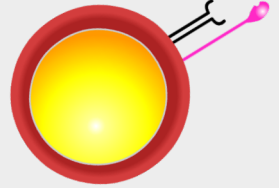
La **présentation d'antigène** peut avoir lieu sous différents contextes:

- Dans les **cellules dendritiques**, afin d'initier les réponses des cellules T
- Dans les **cellules B**, pour les interactions cellules B/T
- Dans les **macrophages**, pour les interactions macrophages/cellules T
- Dans n'importe quelle **cellule**, afin d'éliminer des cellules infectées ou malignes par les CTLs.
- Les **cellules présentatrices d'antigène (APCs)** (cellules dendritiques, macrophages et cellules B) fournissent un signal co-stimulateur et expriment MHC II.
- Les **cellules cibles** sont les cellules qui présentent l'antigène dans le contexte des molécules MHC de classe I afin d'activer les cellules T effectrices cytotoxiques.

Les cellules ont évolué **trois voies de présentation d'antigène**

- La **voie du MHC I ou voie endogène** permet aux cellules de présenter une fraction représentative de leur contenu cytosolique pour inspection par les cellules T CD8+ restreintes au MHC I.
 - Les antigènes cytosoliques sont dégradés au sein du protéasome. Les peptides sont transportés au RE par le TAP.
 - Les molécules MHC I chargent des peptides au sein du RE, au cours de leur synthèse
- La **voie de présentation croisée** est spécifique des DCs. Elle permet aux DCs de monter des réponses T CD8+ contre des virus qui infectent des cellules autres que les DCs.
- La **voie du MHC II ou voie exogène** permet aux DCs, cellules B et macrophages de présenter une fraction représentative de leur environnement extracellulaire pour inspection par les cellules T CD4+ helper restreintes au MHC II
 - Les antigènes endocytosés sont dégradés tout au long de la voie d'endocytose
 - Les molécules MHC II chargent des peptides à l'intérieur des lysosomes/ endosomes tardifs en route pour la membrane plasmique.

Résumé: propriétés des voies de présentation d'antigène

Caractéristique	Voie MHC de classe I	Voie MHC de classe II
complexe peptide-MHC stable	Chaîne α polymorphique β 2-microglobuline peptide 	Chaines α et β polymorphiques peptide 
APCs impliquées	Toute cellule nucléée	DCs, macrophages, cellules B, quelques cellules endothéliales, cellules épithéliales thymiques
Cellules T activées	Cellules T CD8+ (CTLs) 	Cellules T CD4+ (cellules Th) 
Source des antigènes protéiques	Cytosol (synthétisés dans la cellule ou dérivés des phagosomes)	Endosomes/lysosomes (internalisés de milieu externe)
Enzymes générant les peptides	Protéasome cytosolique	Protéases endolysosomales (p. ex. cathepsines)
Site de chargement du peptides sur le MHC	ER	Compartiment vésiculaire
Transport and et chargement des molécules	TAP	Chaîne invariable (Ii), DM

APCs, antigen-presenting cells; CTL, cytotoxic T lymphocyte; MHC, major histocompatibility complex; TAP, transporter associated with antigen processing. *Adapté de Abbas, Basic Immunology.*

Objectifs d'apprentissage

- Expliquer les différences entre APCs professionnelles et non-professionnelles
- Décrire comment les antigènes sont échantillonnés dans la peau, aux surfaces muqueuses et dans la circulation sanguine
- Décrire comment les antigènes sont apprêtés pour leur présentation aux lymphocytes T CD4+ helper
- Décrire comment les antigènes sont apprêtés pour leur présentation aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques
- Expliquer les différences entre les voies du MHC de classe I et de classe II
- Identifier les signaux qui induisent l'expression des molécules co-stimulatrices sur les APCs professionnelles
- Décrire les caractéristiques des cellules dendritiques immatures et matures