

# Recueils de questions d'examens

*Les parties en italique ne sont pas exigées pour une réponse correcte.*

## I- Innate immunity

### **I-1 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)**

Citer les trois principales fonctions des protéines du complément dans la réponse inflammatoire. Citer les 3 voies d'activation du complément. Préciser lesquelles appartiennent à l'immunité innée ou adaptative?

*Describe the three main functions of proteins from the complement pathway during the inflammatory response. Indicate the three mechanisms of activation of the complement cascade. Indicate which ones belong to innate or adaptive immunity.*

### **I-2 QRoc (7 points 15 minutes, en une demi page maximum)**

Lors d'une réponse inflammatoire (ex blessure de la peau avec une aiguille souillée par des bactéries), A) préciser les rôles respectifs des cellules épithéliales, des neutrophiles, des mastocytes, des macrophages et des cellules dendritiques dans la réponse immunitaire; B) indiquer parmi ces 5 types cellulaires, lequel migre du sang au site infecté C) Indiquer les fonctions respectives des chemokines et des cytokines pendant cette réaction.

*During an inflammatory reaction (e.g.: an injury of the skin with a needle containing bacteria), A) describe the immune role of epithelial cells, neutrophils, mast cells, macrophages and dendritic cells; B) indicate which cells among the five type described above migrate from the blood to the infected site; C) describe the respective function of chemokines and cytokines during this process.*

### **I-3 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)**

Quel tissu produit les protéines de phase aiguë? En réponse à quelles cytokines? Quels sont les rôles des protéines de phase aiguë ?

*What is the tissue that produces acute phase proteins? In response to which cytokines? What are the roles of acute phase proteins?*

### **I-4 QCM (2 points 2 minutes)**

Une personne déficiente en NADPH oxydase souffre d'infections bactériennes à répétition. Quel défaut du système immunitaire une déficience en NADPH oxydase entraîne-t-il ? (une seule réponse correcte)

- a) Un défaut de la fonction sécrétoire des cellules mastocytaires
- b) Un défaut de l'activité d'internalisation des phagocytes
- c) Un défaut de production d'anions superoxyde et ses dérivés de réduction par les phagocytes
- d) Un défaut de l'activité lytique des cellules Natural Killer

*A person deficient in NADPH oxidase suffers from recurrent bacterial infections. What defect in the immune system is caused by a deficiency of NADPH oxidase? (one correct answer)*

- a) a failure of the secretory function of mast cells
- b) a failure of the internalization capability of phagocytes
- c) a lack of production of superoxide anions and its reducing derivatives by the phagocytes
- d) a lack of lytic activity of Natural Killer cells

**I-5 QRoc (10 points, 10 minutes, en une ½ page maximum)**

Quelle est la fonction des peptides antimicrobiens ? Quel est leur site d'action ? Quels sont les principaux tissus produisant des peptides antimicrobiens ?

*What is the function of antimicrobial peptides? What is their target? What are the main tissues producing antimicrobial peptides?*

**I-5 QRoc (5 points, 5 minutes, en quelques phrases) -JUAN**

Qu'est ce qu' un adjuvant ? Comment cela marche ?

*What is an adjuvant? How does it work?*

**I-6 QCM (2 points, 2 minutes)**

Les cellules NK

- A - sont « restreintes » par les molécules MHC.
- B - possèdent un TCR de type  $\gamma\delta$ .
- C - font partie de l'immunité innée.
- D - peuvent parfois être dépendantes des anticorps pour exercer leur cytotoxicité.

*(Plusieurs réponses peuvent être correctes)*

*NK cells*

- A. are restricted by MHC molecules
- B. have a TCR of the  $\gamma\delta$  type
- C. belong to innate immunity
- D. can sometimes be dependent of antibody to exert their cytotoxicity

*(More than 1 answer could be correct)*

**II Antigen receptors and tissues**

**II-1 QCM (2 points, 2 minutes)**

Un épitope conformationnel est :

- A - dû à la structure primaire de la molécule
- B - dû à la juxtaposition dans l'espace d'acides aminés ou de sucres
- C - dû à la structure tertiaire de la molécule
- D - affecté par la dénaturation de la molécule

*(Plusieurs réponses peuvent être correctes)*

*A conformational epitope is*

- A. caused by the primary structure of a molecule
- B. caused by the juxtaposition in space of amino-acids and sugars
- C. due to the tertiary structure of the molecule
- D. affected by the denaturation of the molecule

*(More than 1 answer could be correct)*

**II-2 QCM (2 points 2 minutes)**

Les organes lymphoïdes secondaires sont le principal site où [une seule réponse est exacte]

- A. le réarrangement des gènes codant les immunoglobulines des cellules B se produit
- B. le réarrangement des gènes codant le récepteur des cellules T se produit
- C. les cellules T subissent la sélection positive et négative
- D. se produit la rencontre initiale entre les cellules B et T et un antigène du monde extérieur.

*Secondary lymphoid immune organs are the principal sites where [only one answer is correct].*

- A. B cells rearrange immunoglobulin genes
- B. T cells rearrange T-cell receptor genes
- C. positive and negative selection of the T cell receptor occurs
- D. B and T cells initially encounter foreign antigen

### **II-3 QCM (2 points 2 minutes)**

La sélection positive induit l'apoptose des cellules T avec un récepteur TCR qui se fixe \_\_\_\_\_. (une réponse correcte)

- 1. à la fois les MHC I et MHC II
- 2. ni le MHC I ni le MHC II
- 3. un peptide antigénique du soi
- 4. un peptide antigénique étranger
- 5. le MHC avec ou sans peptide antigénique

Positive selection induces apoptosis in T cells following binding of the TCR to \_\_\_\_\_. (one correct answer)

- 1. both MHC I and II
- 2. neither MHC I nor II
- 3. self-antigenic peptides
- 4. foreign antigenic peptides
- 5. MHC with or without antigenic peptides

### **II-4 QCM (3 points 2 minutes)**

*Au cours de son développement, une cellule T va présenter la séquence d'expression du co-récepteur suivante (DP, double positif, DN Double négatif,) (plusieurs réponses peuvent être correctes)*

*During development, a T cell will show the following sequence of co-receptors in its membrane (DP: Double positive DN: Double negative). (More than 1 answer could be correct)*

- 1. DP, DN, CD8
- 2. DP, CD4, CD8
- 3. DN, CD4, CD8
- 4. DN, DP, CD4
- 5. DN, DP, CD8

### **II-5 QRoc (7 points 15 minutes, en une demi page maximum)**

Explicitez le rôle du thymus dans le développement du répertoire immunitaire

*Describe the role of the thymus in the generation of the immune repertoire*

### **II-6 . QRoc (3 points, 3 minutes, en quelques phrases) : -JUAN**

Explicitez le rôle de la rate durant la réponse immunitaire

*Describe the role of the spleen during an immune response*

### III Antigen presentation

#### III-1 QCM (2 points 2 minutes)

Un seul de ces critères distingue un récepteur de cellule T (TCR) d'un anticorps, lequel ?

**[une seule réponse est exacte]**

1. Le TCR peut lier un antigène uniquement dans un complexe trimoléculaire avec une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II
2. Seul le TCR peut fonctionner comme un récepteur transmembranaire
3. Seul le TCR est capable de participer dans une réaction cytotoxique
4. Les polypeptides du TCR sont composés de domaines protéiques - une variable qui détermine la spécificité de liaison et une région constante qui détermine la classe du polypeptide.

*Which one of the following uniquely distinguishes the T-cell receptor (TCR) from an antibody?*

**[only one answer is correct]**

1. *The TCR can bind an antigen fragment only in a trimolecular complex with either the class I or class II surface proteins of the major histocompatibility complex*
2. *The TCR can function as a cell surface antigen receptor*
3. *The TCR is capable of participating in a cytotoxic reaction.*
4. *The TCR polypeptides are composed of domains - a variable portion that determines the binding specificity and a constant portion that determines the class of the polypeptide chain.*

#### III-2 QCM (2.5 points 2 minutes - choix multiples)

Indiquez lesquelles des phrases suivantes sont juste (+) ou fausse (-)

Les protéines du CMH de classe II sont :

1. reconnues par la protéine CD4
2. reconnues par la protéine CD8
3. utilisés pour identifier les cellules destinées à être éliminées par les cellules T cytotoxique
4. utilisées par les cellules T helper
5. incapable de présenter un fragment d'antigène

*Indicate for each of the following statements which one is true (+) or wrong (-).*

*Class II MHC proteins are*

1. *recognized by the CD4 protein*
2. *recognized by the CD8 protein*
3. *used to mark and identify a cell for subsequent killing by cytotoxic T-cells*
4. *used to participate in T cell helper function*
5. *not able to carry an antigen fragment*

#### III-3 QCM (2.5 points 2 minutes- choix multiples)

Indiquez lequel des phrases suivantes sont juste (+) ou fausse (-)

Les protéines du CMH de classe I sont :

1. reconnues par la protéine CD4
2. reconnues par la protéine CD8
3. utilisées pour identifier les cellules destinées à être éliminées par les cellules T cytotoxiques
4. utilisées par les cellules T helper
5. incapable de présenter un fragment d'antigène

Indicate for each of the following statements which one is true (+) or wrong (-).

Class I MHC proteins are

1. recognized by the CD4 protein
2. recognized by the CD8 protein
3. used to mark a identify a cell for subsequent killing by cytotoxic T-cells
4. used to participate in T cell helper function
5. not able to carry an antigen fragment

### **III-4 QRoc (10 points 10 minutes, en une demi page maximum)**

- a) Quels sont les mécanismes expliquant la diversité du CMH ?
- b) Quels sont les avantages de la diversité du MHC du point de vue de l'espèce et de l'individu?
- a)) *What are the mechanisms generating MHC diversity?*
- b) *What is the advantage of MHC diversity for the species and for the individual?*

### **III-5 QRoc (10 points, 10 minutes, en une ½ page maximum) :**

- a) Qu'est ce que la présentation croisée ? (explication courte) (5 Points)
- b) Pourquoi est-ce important ? (5 Points)
- a) *What is cross-presentation? (explain in short)* (5 Points)
- b) *Why is it important?* (5 Points)

### **III-6 2 QCM (2 points, 2 minutes)**

Quel est l'intérêt d'avoir deux voies de présentation des antigènes dans la cellule ? (*une seule réponse est correcte*)

- A - Cela permet soit l'activation des lymphocytes T CD4+ soit celle des lymphocytes B
- B - Cela permet de séparer les peptides du soi des peptides d'origine virale ou bactérienne
- C - Cela définit deux chemins d'activation, un pour les lymphocytes T CD8+ et un autre pour les lymphocytes T CD4+
- D - Cela permet d'activer soit la réponse immunitaire innée soit la réponse immunitaire adaptative
- E - les peptides de ces deux voies permettent d'activer les cellules TH1 ou TH2

*Why is it important that two separate pathways of antigen presentation exist in the cell?*

- A. *They allow for activation of either CD4+ T cells or B cells*
- B. *They segregate self peptides from viral and bacterial peptides*
- C. *They define a pathway for activation of either CD8+ or CD4+ T cells*
- D. *They allow for the activation of either the innate or adaptive immune response*
- E. *Peptides from different pathways will activate either TH1 or TH2 cells*

*(1 answer is correct)*

## IV- T cell response

### IV-1 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)

L'activation des cellules T nécessite deux signaux différents donnés par une cellule présentatrice d'antigène

- Décrivez les deux signaux
- Expliquez pourquoi ce système d'activation dual est important

*Proper T-cell activation requires 2 different signals provided by one antigen presenting cell.*

- Describe the 2 signals.*
- Explain why this dual signalling system is important.*

### IV-2 QCM (2 points 2 minute)

Pendant la présentation croisée [une seule réponse est exacte]

- les lipides sont chargés sur les molécules du CMH non classique pour être reconnus par les cellules T CD4
- les protéines cytoplasmiques sont chargées sur les molécules du CMH II pour être reconnues par les cellules T CD8
- les protéines cytoplasmiques sont chargées sur les molécules du CMH II pour être reconnues par les cellules T CD4
- les protéines exogènes sont chargées sur les molécules du CMH I pour être reconnues par les cellules T CD8
- les protéines exogènes sont chargées sur les molécules du CMH I pour être reconnues par les cellules T CD4

*During cross-presentation [only one answer is correct]*

- lipids are added to non-classical MHC for recognition by CD4 T cells*
- cytoplasmic proteins are added to MHC II for recognition by CD8 T cells*
- cytoplasmic proteins are added to MHC II for recognition by CD4 T cells*
- exogenous proteins are added to MHC I for recognition by CD8 T cells*
- exogenous proteins are added to MHC I for recognition by CD4T cells*

### IV-3 QRoc (20 points 20 minutes, en une page maximum)

Décrire les grandes étapes du développement et de la vie (localisation, migration, activités effectrices) des lymphocytes T CD4 et CD8

*Describe the major steps in the development and life (localization, migration, effector activities) of CD4 and CD8 T lymphocytes)*

### IV-4. QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)

Comparez les fonctions immunitaires des cellules T CD4<sup>+</sup> type Th1, T CD4<sup>+</sup> type Th2 et T CD8 cytotoxique.

*Compare the immune functions of CD4 T cells of the Th1 type, CD4 T cells of the Th2 type and CD8 cytotoxic T cells?*

### IV-5. QRoc (3 points, 5 minutes, en une ½ page maximum)

- Quelle sous-population de cellules T est essentielle pour la protection contre les infections par les helminthes (vers)?  
(1 point)
- Pourquoi les réponses T de type TH1 ne sont pas efficaces contre les helminthes?  
(2 phrases, 2 points)

- a) Which T helper cell subset is essential for protective immunity against helminthes (worms)? (1 point)
- b) Why are Th1-mediated immune responses NOT effective against helminthes? (2 sentences, 2 points)

#### **IV-6 QCM (2 points, 2 minutes)**

Les souris « Nude » sont des souris de laboratoire portant une mutation qui induit l'absence du thymus. Indiquez si les souris « Nude » présentent une réponse immunitaire efficace après immunisation avec: *(Une seule réponse est correcte)*

- A - un antigène T- dépendant
- B - un antigène T- indépendant
- C - les deux (A et B sont correctes)
- D - ni l'un ni l'autre

A "Nude" mouse is a laboratory strain with a genetic mutation that causes the absence of the thymus. Indicate which of the following statements are correct. "Nude" mice mount an effective humoral response following immunization with a: *(1 answer is correct)*

- A. a T-dependent antigen
- B. a T-independent antigen
- C. both (both A and B are correct)
- D. neither

#### **IV-7. QCM (2 points, 2 minutes)**

Les cellules effectrices ayant une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) doivent exprimer à leur surface: *(Une réponse est correcte)*

- A - le récepteur au Complément
- B - le récepteur Fc
- C - le "T cell" récepteur (TCR)
- D - une immunoglobuline spécifique de l'antigène
- E - CD28

The effector cells which carry out ADCC ("antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity") must express membrane-bound: *(1 answer is correct)*

- A. Complement receptors
- B. Fc receptors
- C. T cell receptors
- D. Antigen-specific Ig
- E. CD28

#### **IV-8. QCM (2 points, 2 minutes)**

Au cours de l'expérience Dougherty/Zinkernagel qui démontra pour la première fois la reconnaissance associée au CMH, quels sont les types cellulaires suivants qui sont tués par des cellules T cytotoxique (Tc) collectées chez une souris BALB/c infectée par un virus:

NB : BALB/C et AKR sont deux souches différentes de souris. *(Plusieurs réponses peuvent être correctes)*

- A - des cellules non-infectées provenant d'une souris F1 descendant du croisement BALB/c par AKR
- B - des cellules infectées par le virus provenant d'une souris F1 descendant du croisement BALB/c par AKR
- C - des cellules non infectées provenant d'une souris BALB/c

D - des cellules infectées par le virus provenant d'une souris BALB/c

*In the Dougherty/Zinkernagel experiment which first demonstrated MHC-associated recognition, virus-specific TC-cells taken from a mouse of the BALB/c were shown to be able to kill which of the following target cells?*

*NB: BALB/C and AKR are two different mouse strains. (More than 1 answer can be correct)*

- A. uninfected cells deriving from a mouse resulting from a cross between BALB/c and AKR
- B. virus-infected deriving from a mouse resulting from a cross between BALB/c and AKR
- C. uninfected cells from a BALB/c mouse
- D. virus-infected cells from a BALB/c mouse

## **V. B cell response**

### **V-1 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi-page maximum)**

Décrivez quatre fonctions effectrices des anticorps.

*Describe four effector functions mediated by antibodies.*

### **V-2 QCM (2 points 2 minutes)**

Quand une cellule B subit un changement d'isotype **[une seule réponse est exacte]**

- 1. la région variable de la chaîne légère change, mais sa région constante reste la même
- 2. la région variable de la chaîne légère change et sa région constante change
- 3. la région variable de la chaîne lourde reste la même mais sa région constante change
- 4. la région variable de la chaîne lourde change même mais sa région constante reste la même
- 5. à la fois les régions variables et constantes changent

*When a B-cell undergoes immunoglobulin isotype class switching [only one answer is correct]*

- 1. the variable region of the light chain changes, but its constant region remains the same
- 2. the variable region of the light chain remains the same, but its constant region changes
- 3. the variable region of the heavy chain remains the same but its constant region changes
- 4. the variable region of the heavy chain changes but its constant region remains the same
- 5. both the variable and constant regions change

### **V-3 QRoc (20 points, 20 minutes, en 1 page maximum)**

Décrire le mécanisme de maturation par affinité des lymphocytes B. On décrira i) le processus d'hypermutation somatique, ii) la sélection des lymphocytes B à forte affinité en indiquant les rôles respectifs des cellules folliculaires dendritiques (FDH) et des lymphocytes Th dans ce processus, iii) les structures cellulaires/tissus où ce mécanisme se produit, et, iv) l'intérêt de ce mécanisme dans la réponse immunitaire,.

*Describe the mechanisms underlying affinity maturation of B lymphocytes. You should describe i) the genetic? process of somatic hypermutation, ii) the selection of high-affinity B lymphocytes during affinity maturation and the role of follicular dendritic cells (FDC) and Th lymphocytes in this process, iii) the cellular structures/tissues where this process takes place, and iv) the advantage of this mechanism for host defense*



# CORRECTION

*Les parties en italique ne sont pas exigées pour une réponse correcte.*

## I- Innate immunity

### I-1 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)

Les trois fonctions du complément sont :

- l'opsonisation par la fixation du composant C3b à la surface du microbe
- la lyse du microbe à travers la formation du MAC (complexe d'attaque membranaire)
- le recrutement d'autres acteurs de l'immunité par les composants C3a et C5a (médiateurs de l'inflammation *ou anaphylatoxines*)

Les trois voies d'activation du complément sont :

- la voie classique où le composant C1q se fixe sur un anticorps fixé à la surface d'un corps étranger (immunité adaptative)
- la voie alterne qui fait intervenir la fixation du facteur C3b sur un corps étranger (immunité innée)
- la voie des lectines qui fait intervenir la fixation de la MBL (mannose binding lectin) sur des mannoses présents à la surface du microbe (immunité innée)

### I-2 QRoc (7 points 15 minutes, en une demi page maximum)

A)

- \* Les cellules épithéliales produisent des agents antimicrobiens (peptides antimicrobiens, lactoferrine, lysozyme) et des cytokines pro-inflammatoires (*IL1, TNF-alpha, IL6*)
- \* Les neutrophiles participent à la phagocytose des agents infectieux. *Ils sont capables de relarguer des substances antimicrobiennes.*
- \* les mastocytes produisent des substances vasodilatatrices (ex *histamine, substance P, leukotriènes*)
- \* les macrophages participent à la phagocytose
- \* Les cellules dendritiques capturent les antigènes par phagocytose ou pinocytose et migrent dans les ganglions lymphatiques pour activer la réponse immunitaire adaptative.

B) Le type cellulaire qui migre du sang vers le site infecté est le neutrophile.

C) Les chemokines sont des substances relarguées par les cellules du système immunitaire. Elles participent au chimiotactisme en attirant d'autres acteurs du système immunitaire sur le site infecté.

Les cytokines ont des effets locaux et systémiques. Les effets locaux sont l'activation des cellules du système immunitaire ou le recrutement de cellules issues du sang. *Par exemple, l'IFN $\gamma$  stimule les macrophages.* Elles ont aussi des effets sur les cellules endothéliales (augmentation de l'adhérence). Les effets systémiques sont l'induction des protéines de phase aiguë par le foie, la stimulation de l'hématopoïèse et des effets sur le système nerveux central (fièvre et de comportement de somnolence).

### I-3 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)

Réponse:

Le foie est l'organe produisant les protéines de phase aiguë en réponse à l'IL1, l'IL6 et le TNFalpha. La réponse de phase aiguë consiste en la production et le relargage de large

quantité de molécules effectrices de la réponse immunitaire innée. Les protéines de phase aiguë participent principalement à l'activation du complément (ex CRP, MBP) et à l'opsonisation (MBP).

**I-4 QCM (2 points 2 minutes)**

Réponse: C

**I-5 QRoc (10 points, 10 minutes, en une 1/2 page maximum)**

Réponse

Il s'agit d'effecteurs de l'immunité innée. Les PAS sont de petits peptides produits par l'hôte ayant des activités dirigées contre les champignons et les bactéries. Ils sont petits cationiques, souvent amphipathique et interagissent avec l'enveloppe des micro-organismes (laquelle est chargée plus négativement). Ils sont principalement produits par les épithélia en contact avec le monde extérieur (muqueuse intestinale, tractus respiratoire et reproducteur, peau). *On en trouve aussi dans les granules des neutrophiles.*

**I-5 QRoc (5 points, 5 minutes, en quelques phrases) -JUAN**

Un adjuvant est une substance qui lorsqu'elle injectée dans individus stimule la réponse immunitaire innée. L'adjuvant est composé de PAMPs (enveloppe microbienne, ADN bactérien, microbes inactivés) reconnues par des PRRs (*ex Toll/TLR*). Il est nécessaire à l'activation d'une réponse immunitaire adaptatif à un antigène en apportant le deuxième signal (antigène= non soi, adjuvant= danger-non soi infectieux) qui permettra l'expression de molécules de co-stimulation à la surface des cellules dendritiques (B7). *L'adjuvant est un composant essentiel de très nombreux vaccins.*

**I-6 QCM (2 points, 2 minutes)**

Réponses : C, D

**II Antigen receptors and tissues**

**II-1 QCM (2 points, 2 minutes)**

Réponses : B, C, D

**II-2 QCM (2 points 2 minutes)**

Réponse : D

**II-3 QCM (2 points 2 minutes)**

Réponse : 2

**II-4 QCM (3 points 2 minutes)**

Réponse: 4 et 5

**II-5 QRoc (7 points 15 minutes, en une demi page maximum)**

Le thymus est le l'organe où se déroule la maturation et la sélection des lymphocytes T.

**Maturation des lymphocytes T :**

Les cellules T sont à l'origine formées dans la moelle osseuse. *Elles migrent dans le thymus d'où leur nom de thymocytes.* Ces cellules sont dites "double-négatives" (*pro-T*) car elles n'expriment aucun co-récepteur (CD4, CD8). Elles vont se multiplier et subir la recombinaison somatique VDJ aboutissant à la production de la chaîne  $\beta$  du TCR. En cas de succès, la cellule T exprime la chaîne  $\beta$  du TCR à la surface et produit par recombinaison VDJ la chaîne alpha. Il existe des processus de contrôle qui stimulent la production d'une autre chaîne en cas d'échec ou inhibe la recombinaison VDJ (phénomène d'exclusion allélique). Une cellule T incapable de produire un TCR fonctionnel entre en apoptose.

Les cellules qui expriment un TCR fonctionnel deviennent « double positives » exprimant les co-récepteurs CD4 et CD8. Ainsi la maturation des lymphocytes aboutit à la production d'un ensemble de cellules T ayant des récepteurs différents.

**Sélection positive :**

Les cellules qui ne reconnaissent ni le MHC I ni le MHC II meurent par apoptose. Celles qui reconnaissent faiblement le MHC I deviennent CD8+CD4- et survivent. Celles qui reconnaissent faiblement le MHC II deviennent CD8-CD4+ et survivent. Ainsi la sélection positive permet la formation d'un répertoire de cellules CD4 ou CD8 « restreinte au soi ». (*Remarque : les molécules MHC sont toujours chargées par un peptide. Il s'agit d'un peptide du soi dans le thymus*)

Sélection négative : Les cellules T « double positives » qui reconnaissent trop fortement un complexe MHC/peptide entrent en apoptose. La sélection négative permet l'élimination des cellules T auto-réactives.

**II-6 . QRoc (3 points, 3 minutes, en quelques phrases) : -JUAN**

La rate est un organe lymphoïde secondaire spécialisée dans la présentation d'antigène du sang. Cet organe est donc impliqué les réponses immunitaires adaptatives contre des pathogènes infectant le sang (infection systémique). Les antigènes sont apportés par les vaisseaux sanguins (cet organe est très vascularisé). *La rate contient donc de nombreuses cellules dendritiques, des cellules T et des cellules B (en follicule ou extrafolliculaire).*

**III Antigen presentation**

**III-1 QCM (2 points 2 minutes)**

Réponse: 1

**III-2 QCM (2.5 points 2 minutes - choix multiples)**

1 +	2 -	3 -	4 +	5 -
-----	-----	-----	-----	-----

**III-3 QCM (2.5 points 2 minutes- choix multiples)**

1 -	2 +	3 +	4 -	5 -
-----	-----	-----	-----	-----

### III-4 QRoc (10 points 10 minutes, en une demi page maximum)

a

#### **A) Quatre mécanismes expliquent la diversité du CMH:**

- Le niveau élevé de polymorphisme des gènes codant les sous-unités du CMH. Les gènes du CMH sont en effet parmi les plus polymorphiques.
- La codominance : les gènes d'origine maternelle ou paternelle sont exprimés dans une même cellule.
- La présence de plusieurs gènes codant le CMH. Par exemple, il existe trois copies du gène codant un CMH de classe I. Ceci permet l'expression de 6 molécules différentes (3 codées par les gènes du chromosome paternel, 3 codées par les gènes du chromosome maternel) sur une même cellule.
- Le CMH II est formé d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité beta. Il y a ainsi une augmentation du nombre de CMH II par le jeu des combinaisons entre les sous-unités alpha et beta.

**B) Chaque molécule de CMH possède une certaine propension à présenter des peptides avec une spécificité particulière. L'existence d'un large répertoire au sein d'un individu permet de présenter un plus grand spectre de peptides différents. La diversité du CMH au sein des populations est un avantage en cas d'infection car elle accroît les chances d'avoir des individus susceptibles de présenter un antigène donné.**

### III-5 QRoc (10 points, 10 minutes, en une 1/2 page maximum) :

Réponse

a) La présentation croisée est un mécanisme qui permet le re-routage d'antigène extracellulaire (normalement présenté par les MCH II) vers le cytoplasme afin d'être chargé sur une molécule MHC I. L'antigène est internalisé par endocytose et re-router vers le cytoplasme où il est ensuite transporté dans le RE où il se liera à une MHC I. La présentation croisée est spécifique aux cellules dendritiques.

b) La présentation croisée permet l'activation de cellules T CD8 par des DC qui ne sont pas infectées par un pathogène intracellulaire (généralement virus) mais qui ont capturée l'antigène par endocytose ou phagocytose de cellules ou fragments de cellules infectées. Ce mécanisme est donc indispensable pour l'activation des T CD8 en réponse à de très nombreuses infections intracellulaires, en particulier les virus. Si elle n'existait pas, les T CD8 (cytotoxique) ne seraient activées que si les cellules dendritiques sont elles-mêmes infectées par le virus.

### III-6 2 QCM (2 points, 2 minutes)

Réponse C

## **IV- T cell response**

### IV-1 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)

Les deux signaux nécessaires à l'activation d'une cellule T par une APC sont:

- un peptide issu d'un antigène qui est présenté par une molécule de CMH et est reconnu par le TCR : signal de « non-soi »

2) un signal de co-stimulation (ex B7 sur l'APC interagissant avec CD28 sur la cellule T). Les protéines de co-stimulation (B7) sont produites dans l'APC en réponse à l'activation de pattern-recognition receptors (ex *TLR*) par des composés microbiens.

La nécessité de ces deux signaux assure qu'une réponse immunitaire adaptative est déclenchée uniquement dans un contexte infectieux. *Le signal 1, seul, induit l'anergie de la cellule T. Ceci évite l'activation d'une réponse immunitaire contre un antigène anodin.*

#### IV-2 QCM (2 points 2 minute)

Réponse: 4

#### IV-3 QRoc (20 points 20 minutes, en une page maximum)

Réponse

Les lymphocytes T CD4 ou CD8 sont produits dans le thymus. Ces cellules, dites naïves car elles n'ont pas rencontré l'antigène, circulent dans le sang et pénètrent dans les organes lymphoïdes secondaires (rates et ganglions lymphatiques).

Au cours d'une infection, des cellules dendritiques présentent des antigènes de l'agent infectieux sur leurs MHC et des molécules de co-stimulation. Ceci permet l'activation de certaines cellules T ayant un TCR spécifique de l'antigène. L'interaction a lieu dans la zone paracorticale des ganglions lymphatiques. Ces cellules T se multiplient (expansion clonale) et se différencient. Soulignons que l'activation des cellules T CD8 nécessite souvent (mais pas toujours) l'activation préalable d'une cellule T CD4. Les cellules T CD8 vont se différencier en cellules cytotoxiques (CTLs). Celles-ci vont migrer dans les tissus infectés en suivant des gradients de production de chemokines. Elles vont éliminer les cellules infectées qui présentent l'antigène chargée sur une MHC I. Les CTLs jouent un rôle important dans la réponse contre les pathogènes intracellulaires (ex. virus). Les cellules T CD4 peuvent se différencier en sous-types TH1 ou TH2 selon le contexte de « cytokines ». Les cellules T CD4 sont dites helper car elles agissent via d'autres cellules. Elles vont apporter le signal 2 nécessaires à l'activation des lymphocytes B et orienter leur différenciation (changement d'isotype). Les cellules T CD4 TH2 vont migrer dans les tissus où elles activent les macrophages. Enfin les lymphocytes T CD4 (TH1 et TH2) produisent des cytokines qui influencent d'autres acteurs de l'immunité (cellule B ; macrophages).

En fin de réponse immunitaire, la plupart des cellules T entrent en apoptose. Certaines cellules T se différencient en T mémoire qui circulent ou résident dans les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules T mémoire sont susceptibles d'être réactivées très rapidement lorsqu'elles rencontrent à nouveau l'antigène assurant une réponse secondaire plus efficace.

#### IV-4. QRoc (5 points 10 minutes, en une demi page maximum)

Réponses

Les cellules T CD4 TH1 produisent de l'IFN $\gamma$  capable d'activer les macrophages et de l'interleukine 2 capable de stimuler la division des cellules B et T CD8. La présence d'IFN $\gamma$  et d'IL2 oriente le changement d'isotype (*IgG*) des cellules B pour des anticorps opsonisant ou neutralisant. Les réponses T TH2 sont pro-inflammatoires (due à l'activation des macrophages qui produisent des réactifs oxygénés) et jouent un rôle prédominant contre les pathogènes intracellulaires.

Les cellules T CD4 TH2 produisent des interleukines 4 et 5 qui orientent la différenciation des cellules B en plasmocytes/plasmocytes produisant des IgE et des IgG1 et stimulent les mastocytes et les basophiles. Ces cytokines peuvent aussi stimuler l'hématopoïèse et la

production de mucus. Les cellules T TH2 jouent un rôle prédominant contre les infections par des parasites extracellulaires. Elles inhibent aussi les cellules T TH1 par la production de l'IL10.

Les cellules T CD8 cytotoxiques migrent dans les tissus infectés et éliminent les cellules infectées qu'elles reconnaissent par la présence à leur surface d'un MHC I chargé d'un antigène du microbe. Elles jouent un rôle essentiel contre les pathogènes intracellulaires, en particulier les virus.

#### **IV-5. QRoc (3 points, 5 minutes, en une ½ page maximum)**

Réponses

- a) TH2
- b) Les réponses TH1 sont plutôt dirigées contre les pathogènes intracellulaires (IFN $\gamma$  qui active les macrophages) et la production d'Ig avec isotype favorisant l'opsonisation. Elles ont tendance à inhiber les réponses de type TH2 (balance TH1/TH2) qui, elles, permettent la production d'IgE, particulièrement efficace contre les vers. Les réponses de type TH2 permettent la production d'IL4 et IL5 qui activent la commutation isotype vers IgE, la production de mucus et la stimulation des mastocyte et d'oesinophile qui sont efficaces contre les vers.

#### **IV-6 QCM (2 points, 2 minutes)**

Les souris « Nude » sont des souris de laboratoire portant une mutation qui induit l'absence du Réponse B.

#### **IV-7. QCM (2 points, 2 minutes)**

Les cellules effectrices ayant une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) doivent exprimer

*Réponse B*

#### **IV-8. QCM (2 points, 2 minutes)**

Réponse B and D

### **V. B cell response**

#### **V-1 QRoc (5 points 10 minutes, en une demi-page maximum)**

Réponse: (un schéma peut aider)

Les anticorps sont impliqués dans :

- la neutralisation : fixation d'anticorps sur un agent infectieux ou une toxine empêchant son activité
- l'opsonisation: la fixation d'anticorps sur un pathogène augmentant la phagocytose de ce pathogènes par les cellules phagocytaires (ex macrophages) qui possèdent des récepteurs (*FcR*) reconnaissant la région constante des anticorps
- l'ADCC : Des cellules du système immunitaire (NK, basophiles...) peuvent relarguer des granules toxiques sur un agent infectieux recouvert par des anticorps (*lesquels sont reconnus par les récepteurs FcR*)
- l'activation du complément : le facteur du complément C1q se fixe sur les anticorps présent à la surface d'un corps étranger recouvert d'anticorps et active la voie classique du complément.

### **V-2 QCM (2 points 2 minutes)**

Réponse: 3

### **V-3 QRoc (20 points, 20 minutes, en 1 page maximum)**

**Réponse** Le mécanisme de maturation par affinité est processus qui permet la production d'immunoglobuline ayant une plus forte affinité suite à des mutations dans les régions variables des Immunoglobulines. Il est propre aux réponses B dépendante des cellules T (T-dépendant, ex antigène de type protéique).

La première étape est la génération de mutations aléatoire dans la région variable des immunoglobulines (*médiée par AID*). La structure globale de l'immunoglobuline reste la même mais des acides aminés sont changées dans la région en contact avec l'épitope. La deuxième étape est la sélection des lymphocytes ayant le plus d'affinité pour l'antigène. Les cellules FDC jouent un rôle important en arborant les antigènes (via par exemple des récepteurs au complément) qui sont reconnus par les Ig des lymphocytes B. Les lymphocytes B ayant des Ig reconnaissant l'antigène reçoivent un signal de survie tandis que ceux qui on moins d'affinité pour l'antigène sont éliminés. La deuxième étape clé est l'activation de lymphocyte B à haute affinité par une cellule Th CD4. Cette cellule T a initialement été activé par une DC en réponse par le même antigène. Cette étape garantit que la spécificité du lymphocyte B est toujours dirigée vers le même antigène. Elle induit la différenciation des lymphocytes en cellules B mémoire et plasmocytes producteur d'Ac. Ce processus a lieu dans le centre germinatif, amas de lymphocyte B en follicule dans les organes lymphoïdes secondaires. Les mutations hypersomatiques ont lieu dans la zone sombre, la sélection a lieu dans la zone claire.

Le principal avantage de ce mécanisme est de produire des Ac plus d'affin et plus spécifique pour l'antigène. Elle explique l'amélioration de la réponse anticorps après plusieurs stimulations.