

Introduction au système immunitaire

Cours 3

Comment les cellules et les organismes
se défendent

Prof. Freddy Radtke, ISREC, SV, EPFL (SV2534)

E-mail: Freddy.Radtke@epfl.ch

Défense contre l'infection

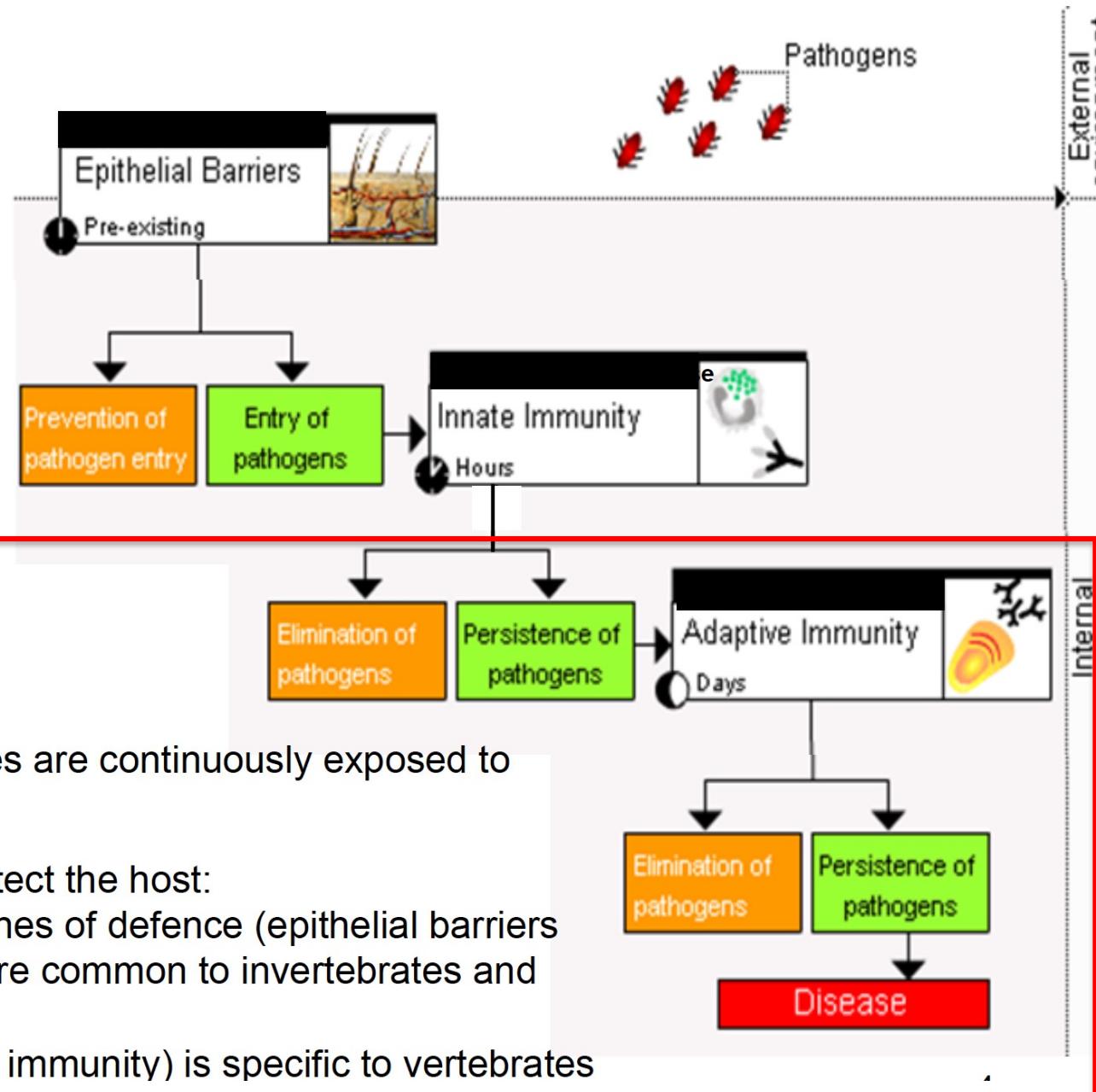
Three lines of defence

Epithelial barrier

Innate immunity

Adaptive immunity

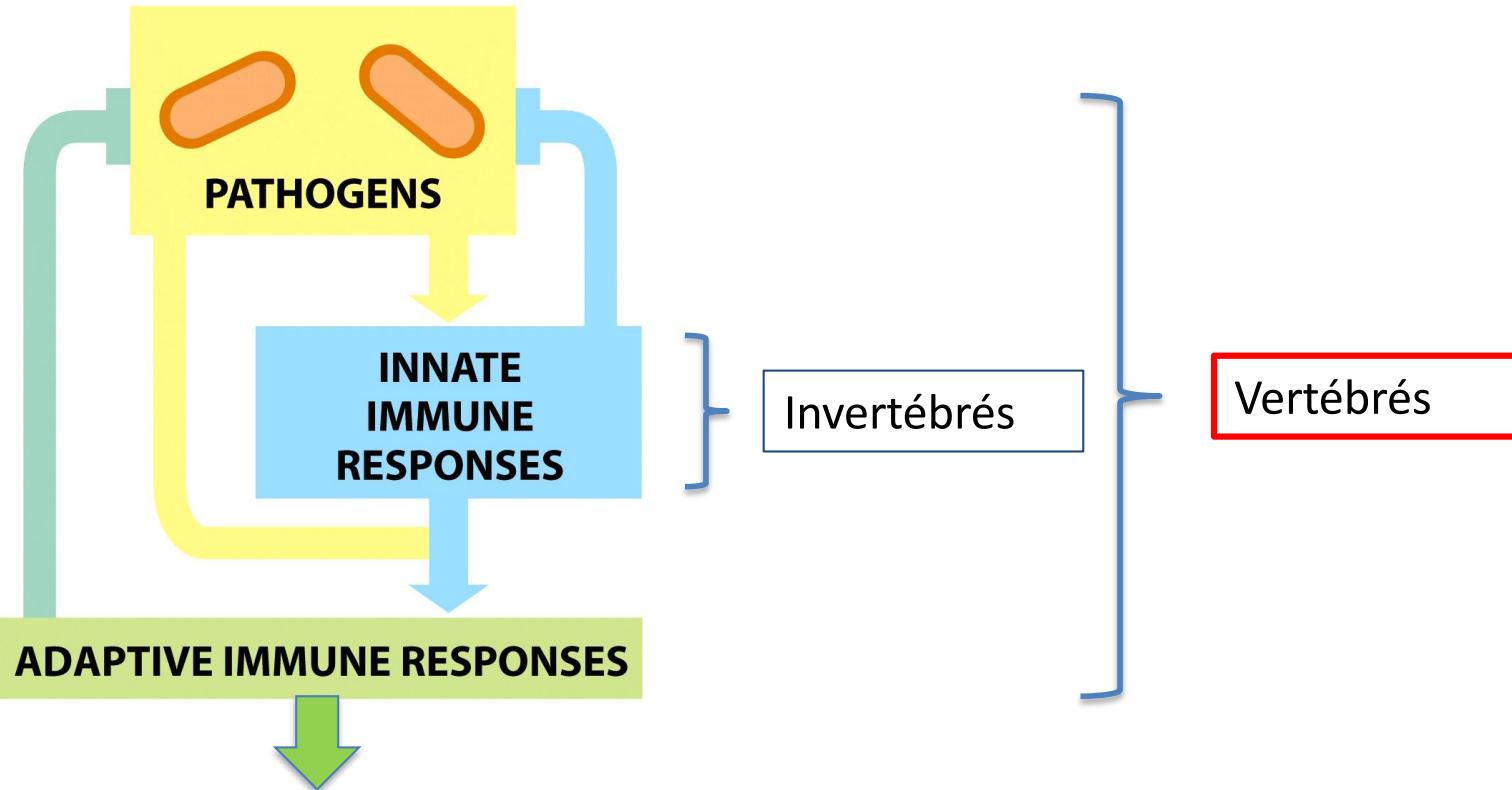
- Invertebrates & vertebrates are continuously exposed to microbes
- Defence mechanisms protect the host:
 - the first and second lines of defence (epithelial barriers and innate immunity are common to invertebrates and vertebrates)
 - the third line (adaptive immunity) is specific to vertebrates



Plan et objectifs du cours

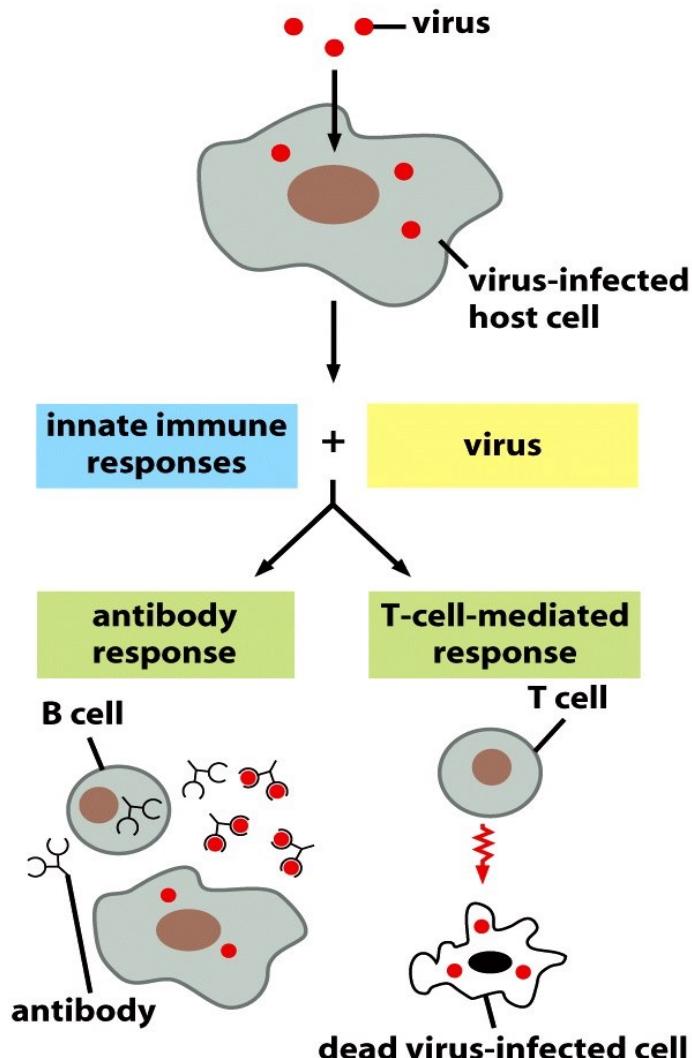
- Le système immunitaire adaptatif
- Les réponses immunitaires humorales et cellulaires
- Les organes lymphoïdes humains
- Les cellules B et les cellules T
- La sélection clonale
- La mémoire immunologique
- Les cellules B & les anticorps: classes d'anticorps, fonction, diversité et répertoire des anticorps, exclusion allélique, hypermutation somatique, changement de classe
- Les cellules T et les protéines du CMH
- Les fonctions des cellules T: (cellules T cytotoxiques, cellules T auxiliaires et cellules T régulatrices)
- L'activation de cellules T est régulée par un feedback négatif.
- La tolérance immunologique aux auto-antigènes

Le Système Immunitaire Adaptatif



- Une défense de l'organisme unique aux vertébrés
- Mobilise des défenses adaptées à chaque agent pathogène spécifique
- Possède une “mémoire”

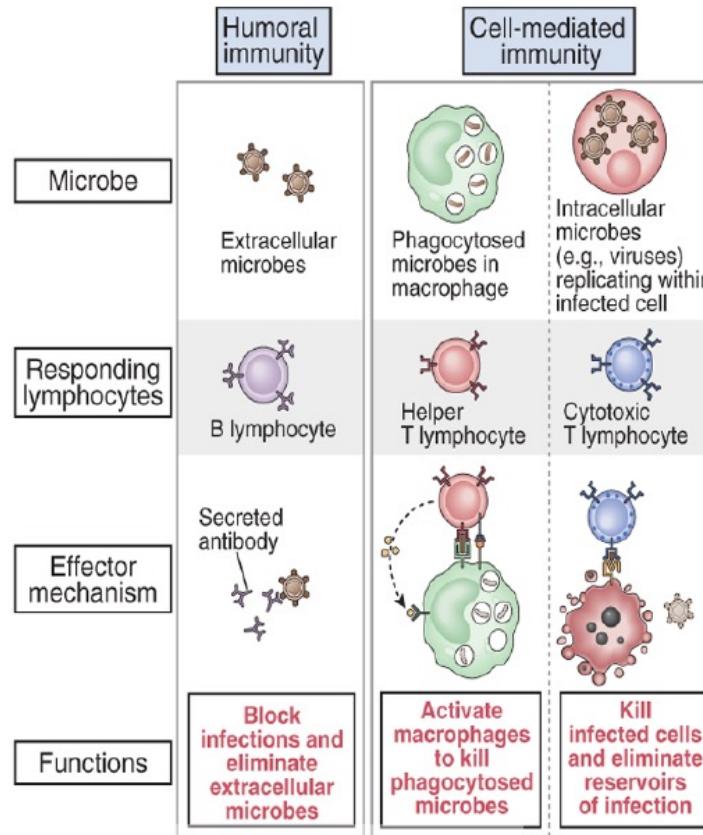
L'immunité adaptative est régulée par deux grands types de cellules immunitaires appelées Lymphocytes



Des lymphocytes B et T réagissent à une infection virale. Dans une catégorie de réponse immunitaire adaptative, les lymphocytes B sécrètent des anticorps pour neutraliser le virus. Dans l'autre, une réponse est induite par des lymphocytes T. Les lymphocytes T tuent les cellules infectées par le virus. Dans les deux cas, les réponses immunitaires innées aident à activer les réponses immunitaires adaptatives par des voies qui ne sont pas indiquées.

Deux types de réponses immunitaires : humorale et cellulaire

- **Humoral immunity** is mediated by antibodies, which are produced by B lymphocytes.
- **Cell-mediated immunity** is mediated by T lymphocytes. Some T lymphocytes activate phagocytes to destroy ingested microbes (T CD4) while others kill host cells harboring infectious microbes (T CD8).



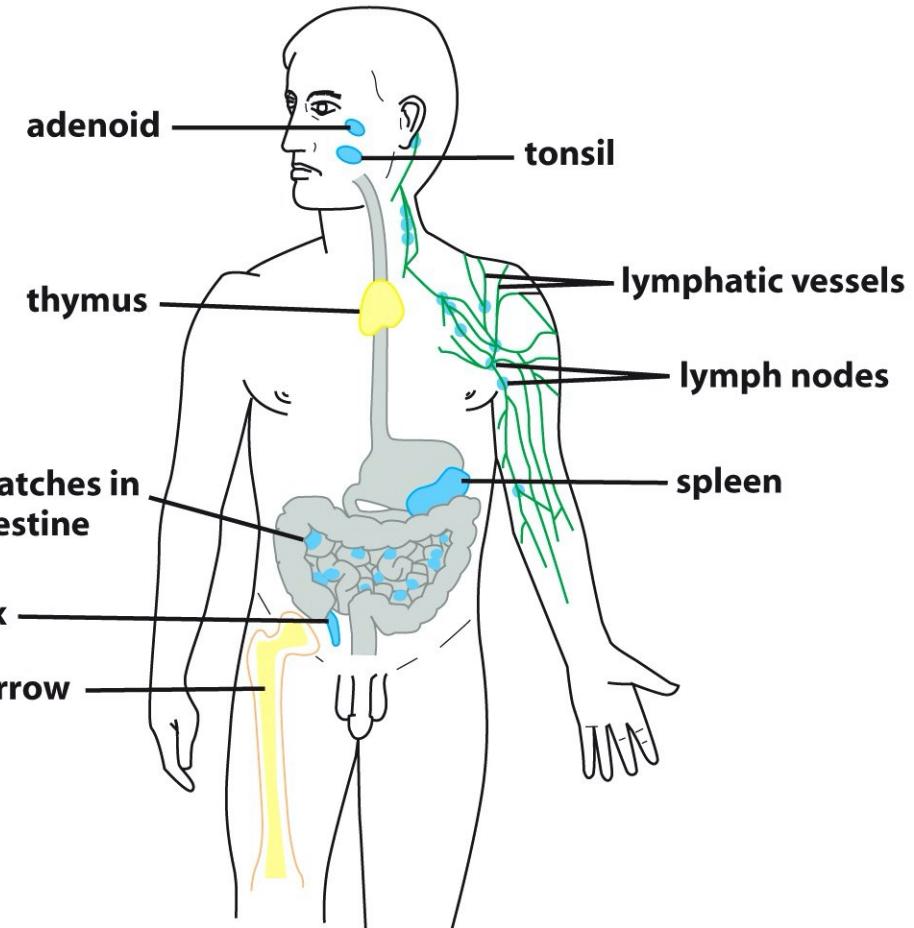
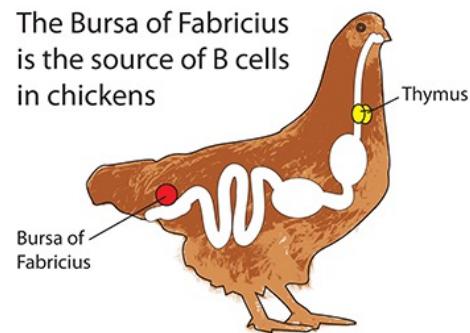
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

CTL: cytotoxic T lymphocyte

Les organes lymphoïdes humains

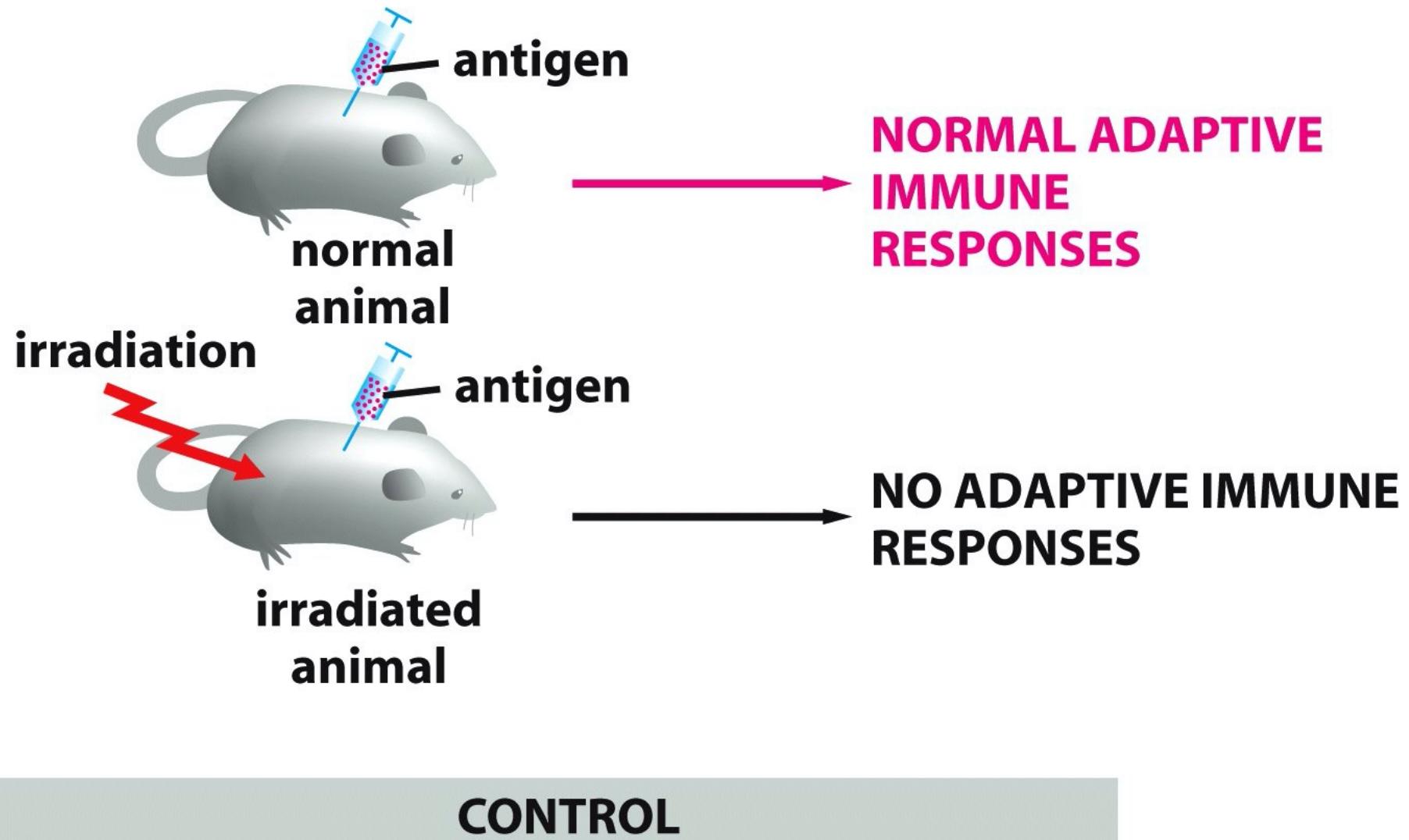


Hieronymus Fabricius
1533-1619

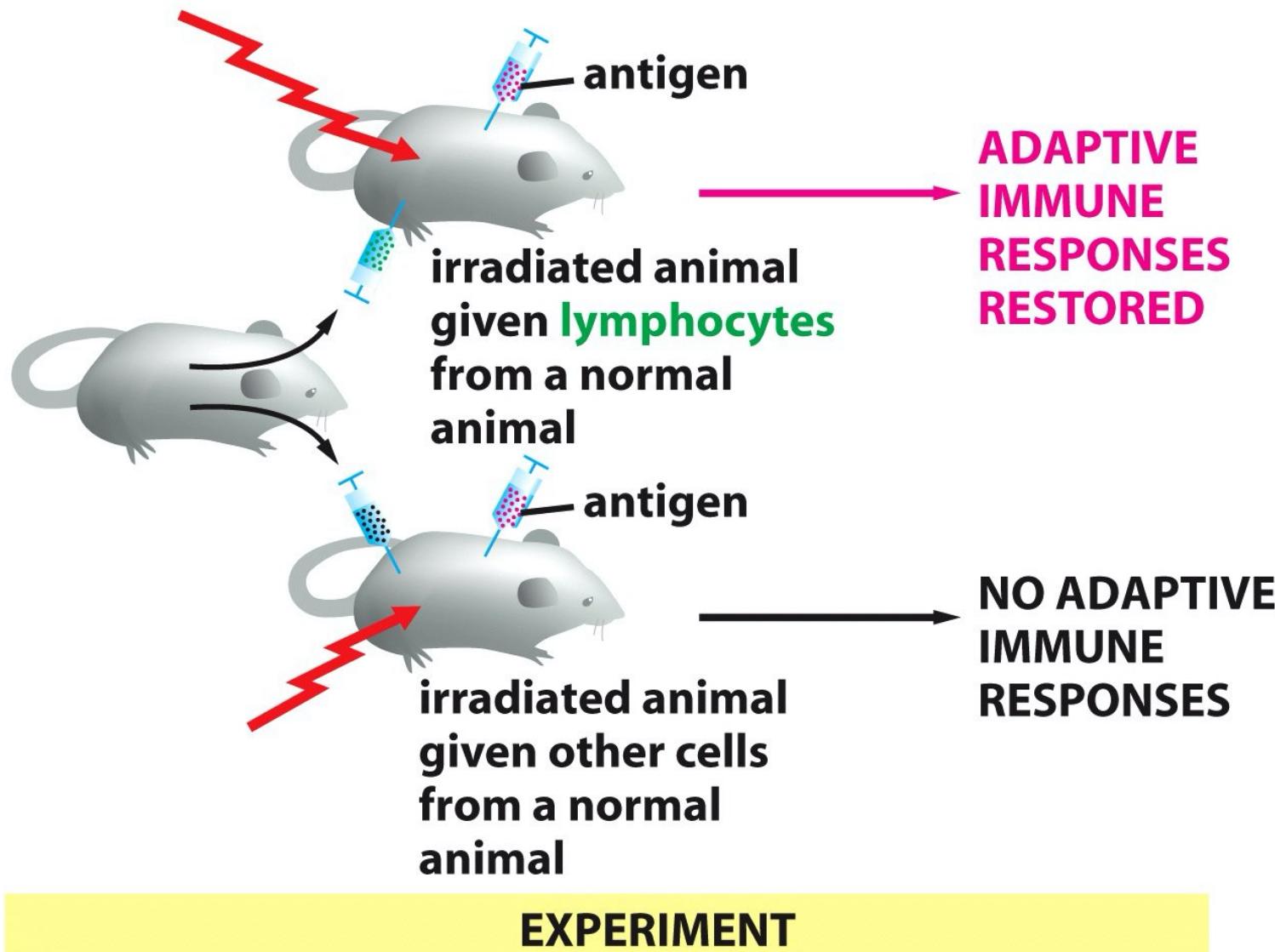


- Les cellules B se développent dans la moelle osseuse et les cellules T dans le thymus. Ces organes sont appelés organes lymphoïdes primaires (en jaune).
- Une fois formés, les lymphocytes migrent vers les organes lymphoïdes périphériques (secondaires) (rate, ganglions lymphatiques, plaques de Peyer, amygdales, etc.)

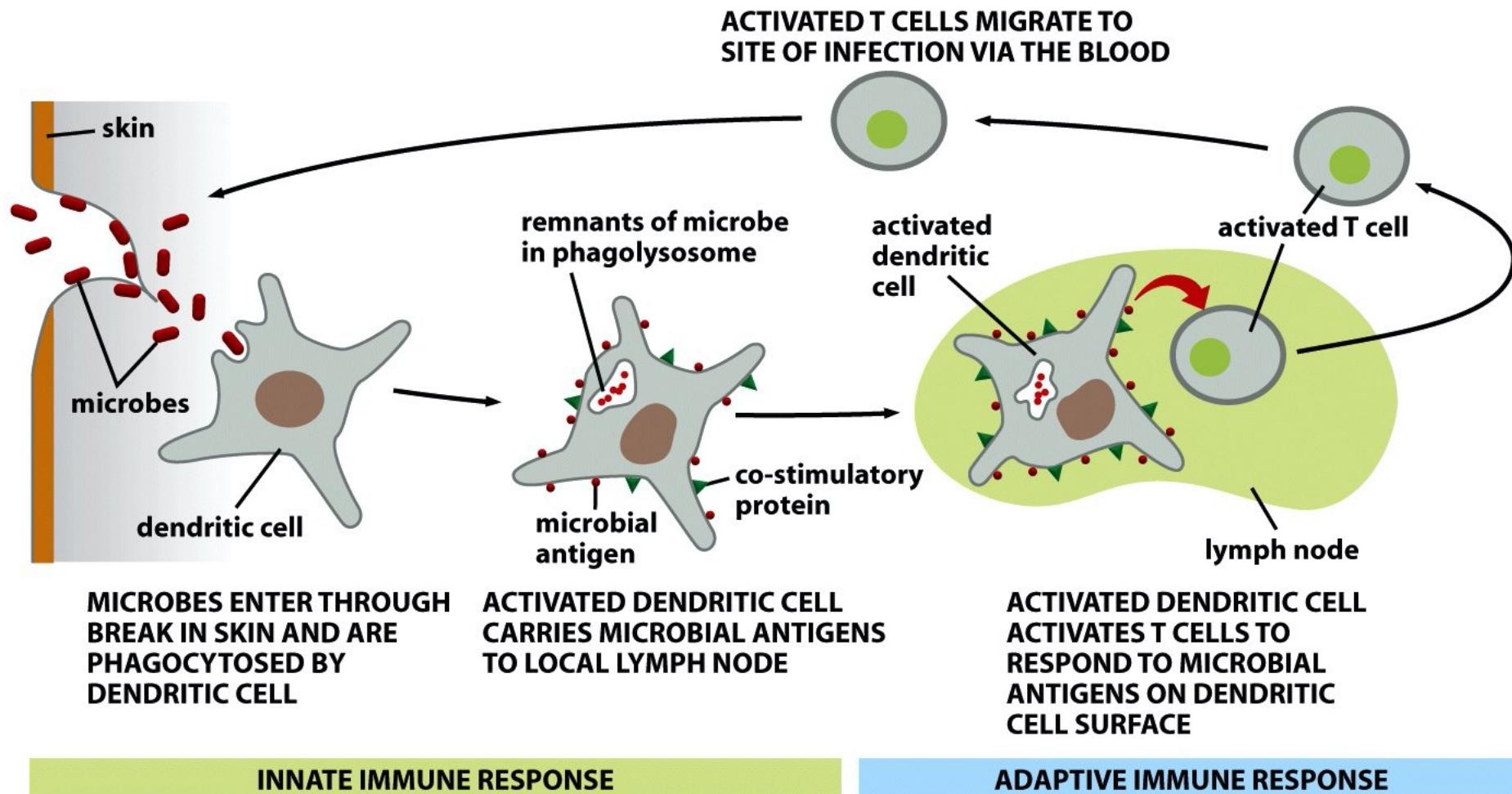
Comment savons-nous que les lymphocytes sont nécessaires pour les réponses immunitaires adaptatives face aux antigènes étrangers ?



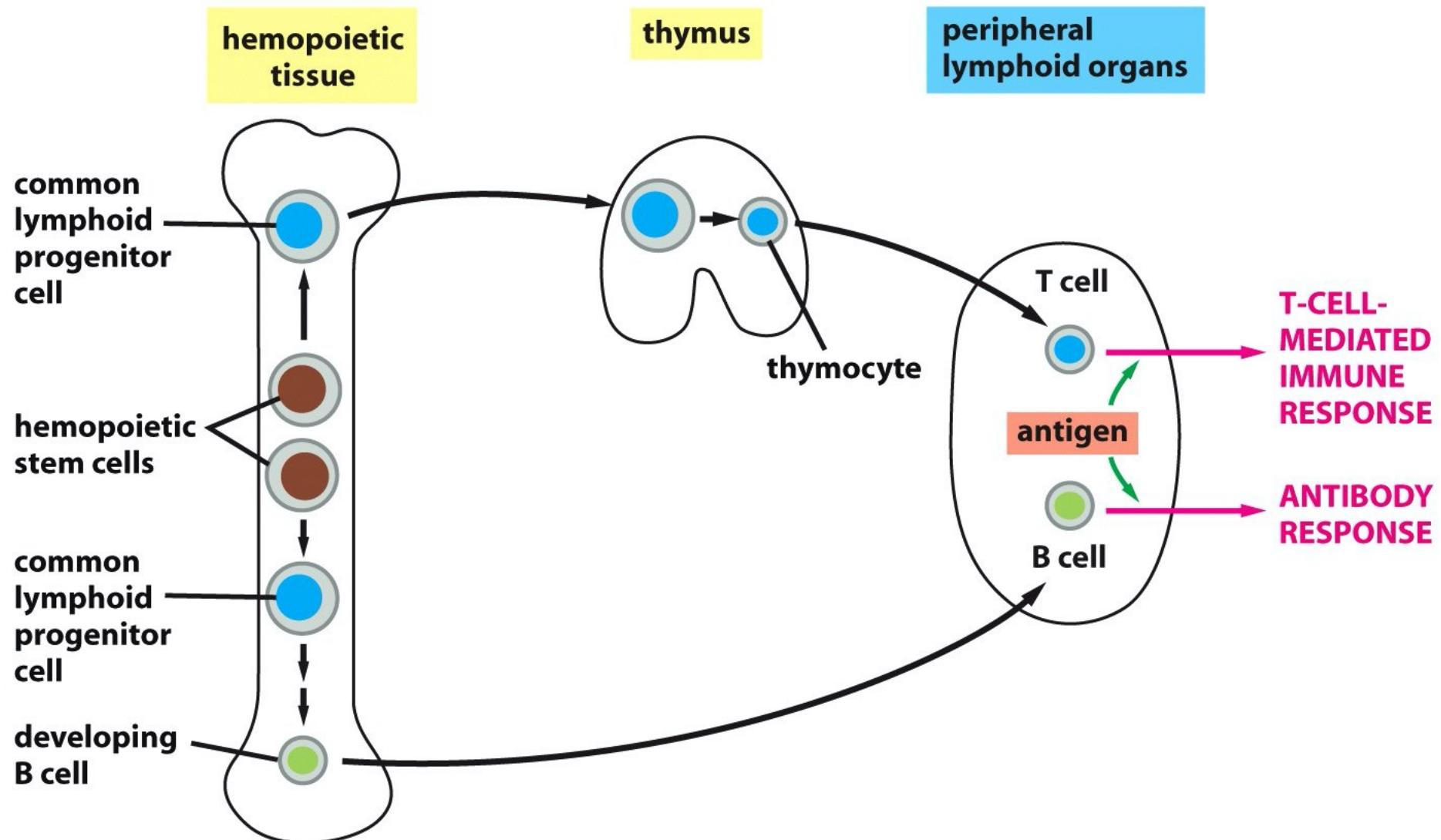
Comment savons-nous que les lymphocytes sont nécessaires pour les réponses immunitaires adaptatives face aux antigènes étrangers ?



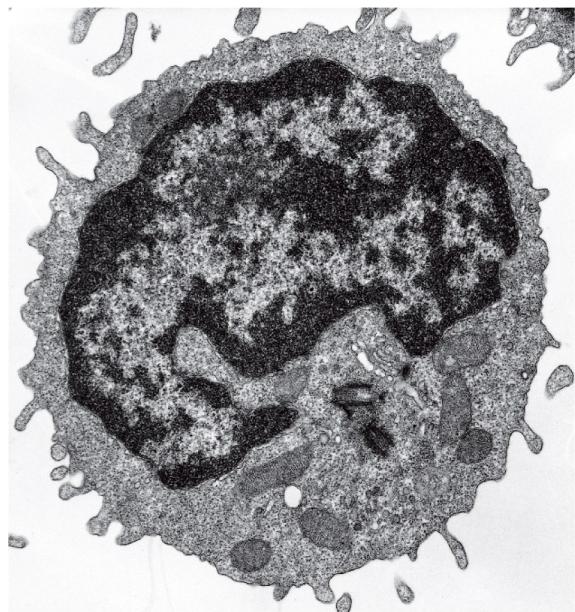
Le système immunitaire inné et adaptatif travaillent ensemble



Les cellules B se développent dans la MO et les cellules T dans le Thymus

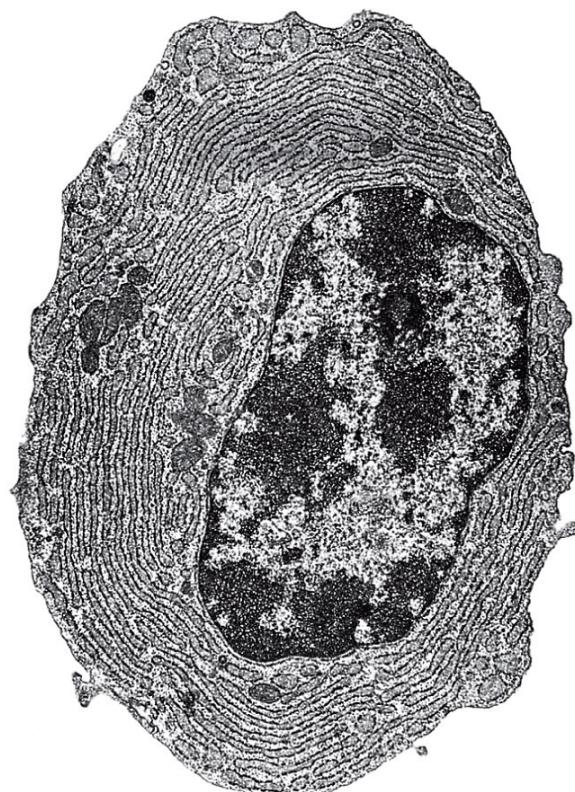


Micrographies électroniques de lymphocytes au repos et effecteurs



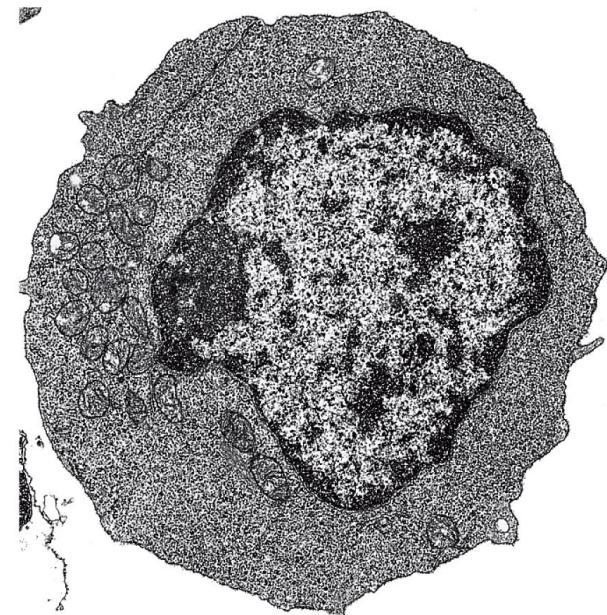
resting T or B cell

1 μ m



effector B cell (plasma cell)

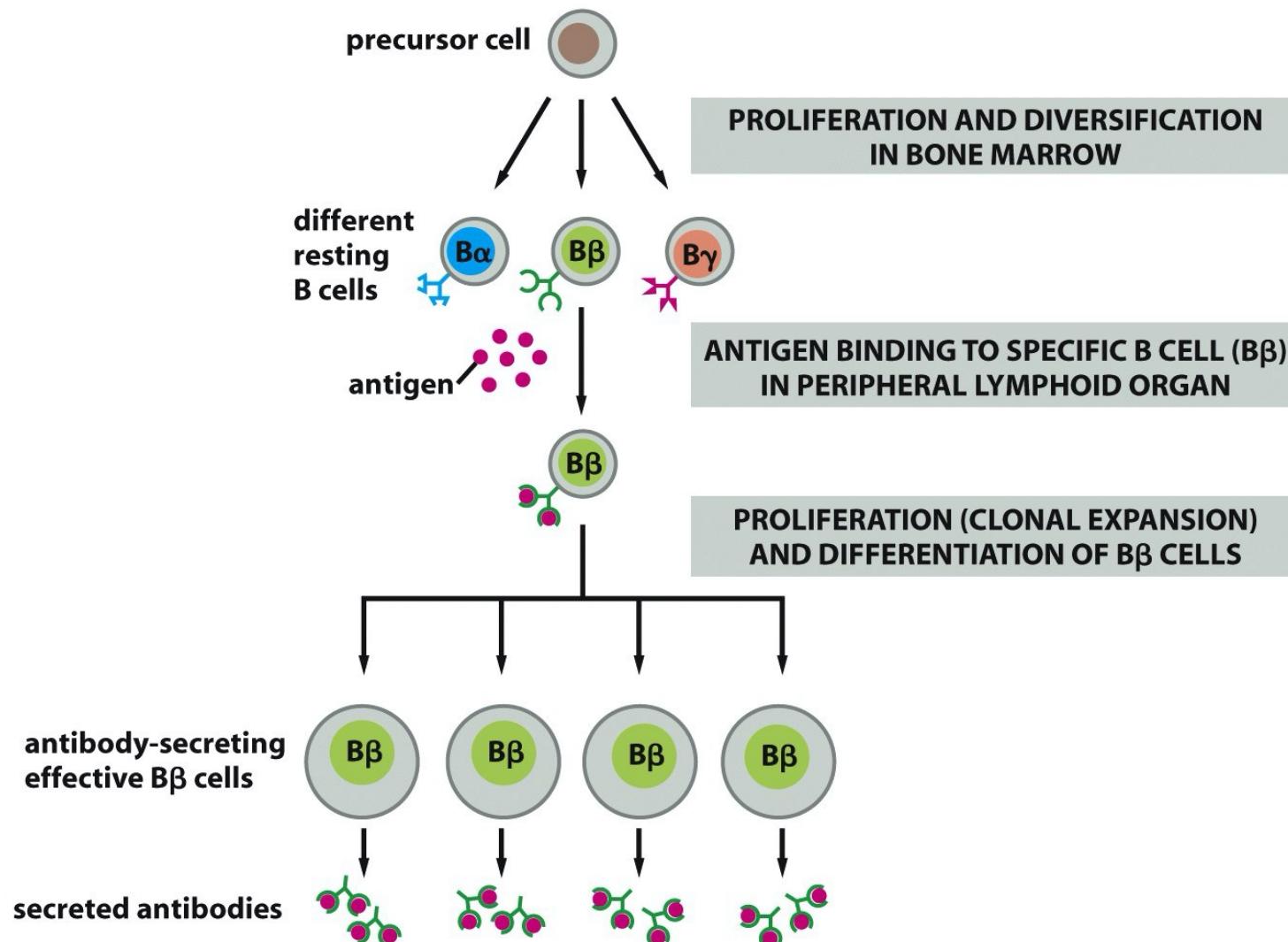
1 μ m



effector T cell

1 μ m

Le système immunitaire adaptatif fonctionne par sélection clonale

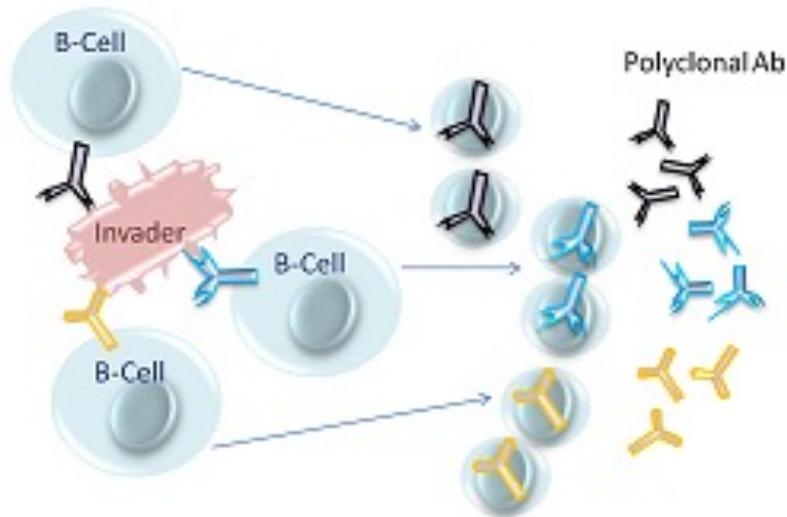


Les cellules B humaines peuvent fabriquer plus de 10^{12} molécules d'anticorps différentes. Comment ?

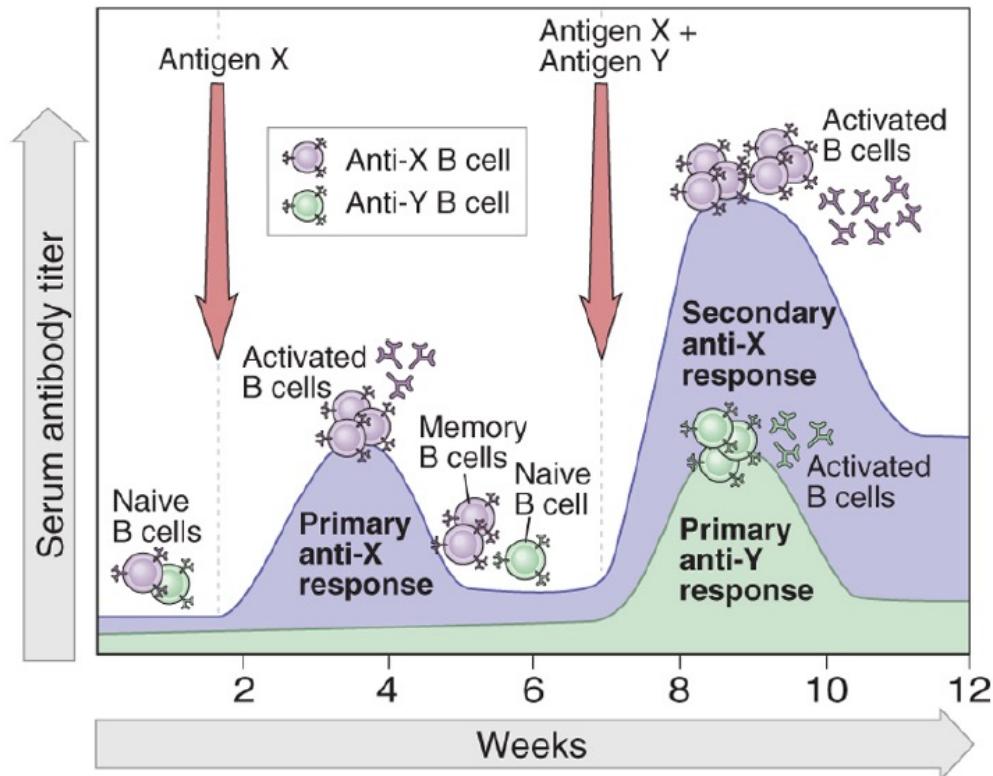
La théorie de la sélection clonale: Un animal ou un humain génère d'abord au hasard une grande diversité de lymphocytes, puis sélectionne les lymphocytes qui peuvent réagir contre l'antigène étranger et qui seront activés.

La plupart des antigènes activent de nombreux clones de lymphocytes différents

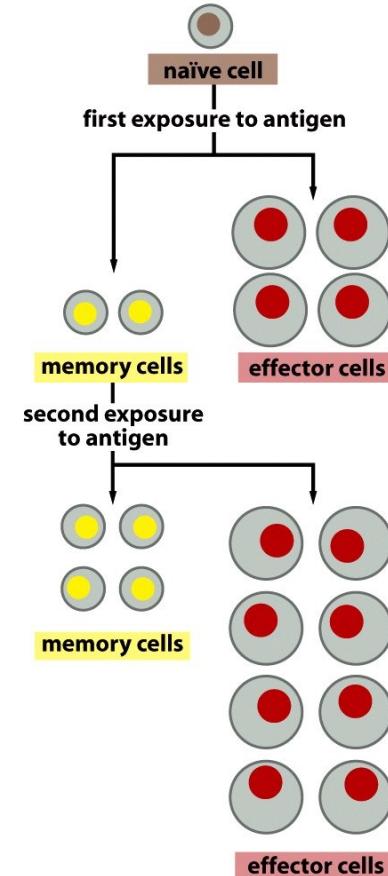
- Réponse immunitaire polyclonale (de nombreux clones de lymphocytes produisent des anticorps)
- Réponse immunitaire oligoclonale (certains clones de lymphocytes produisent des anticorps)
- Réponse immunitaire monoclonale (un seul clone de lymphocyte produit des anticorps)



La mémoire immunologique implique à la fois une expansion clonale et une différenciation lymphocytaire



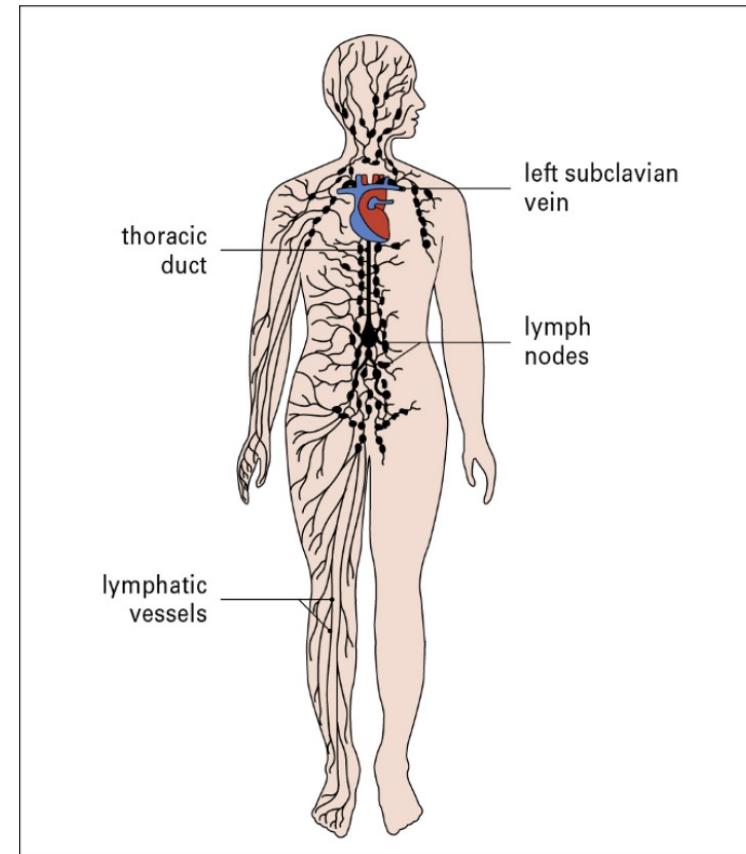
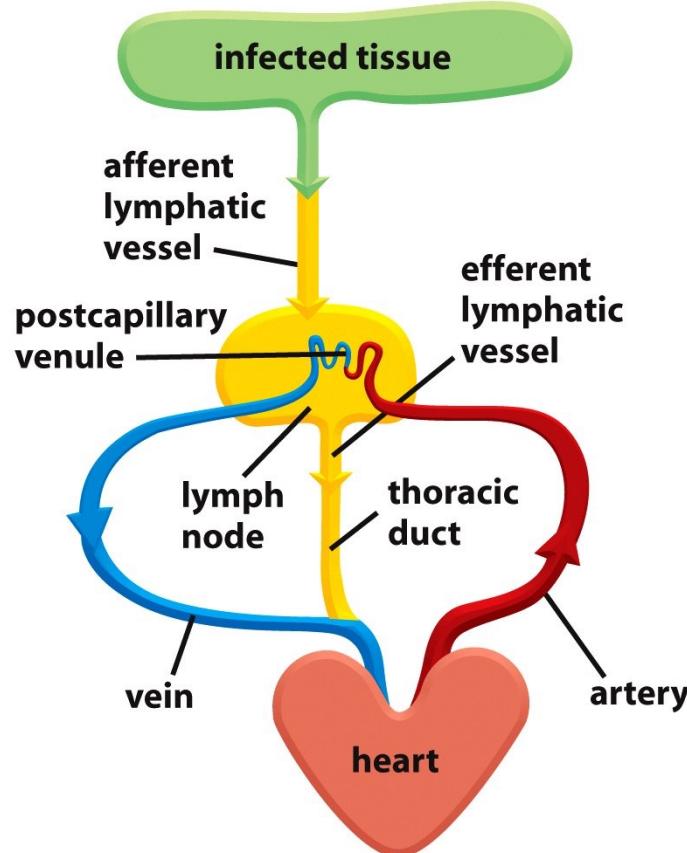
Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.



Les antigènes X et Y induisent la production d'anticorps différents (reflet de la spécificité). La réponse secondaire à l'antigène X est plus rapide et plus grande que la réponse primaire (illustrant la mémoire) et est différente de la réponse primaire à l'antigène Y (reflétant à nouveau la spécificité). Les taux d'anticorps diminuent avec le temps après chaque immunisation.

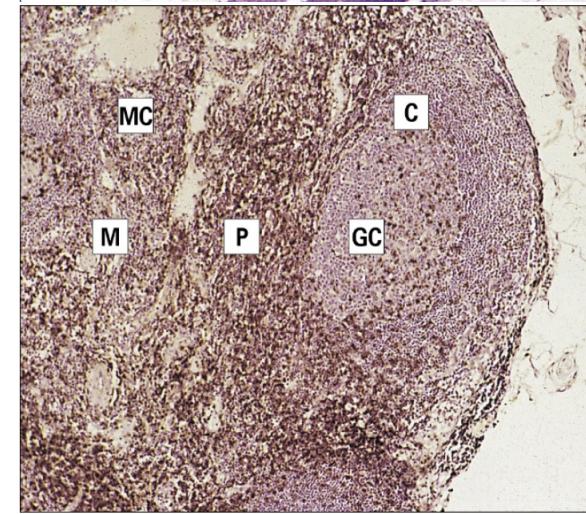
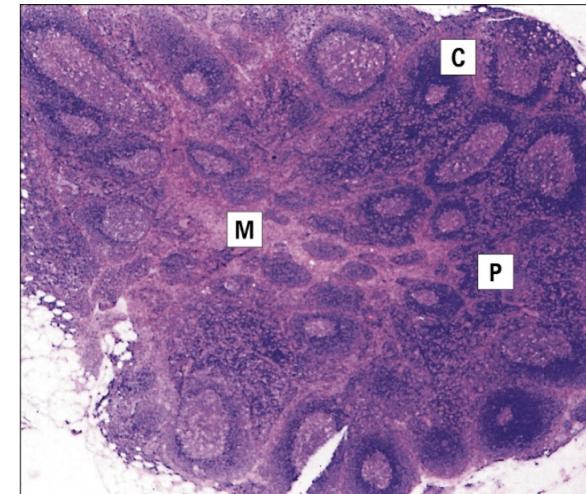
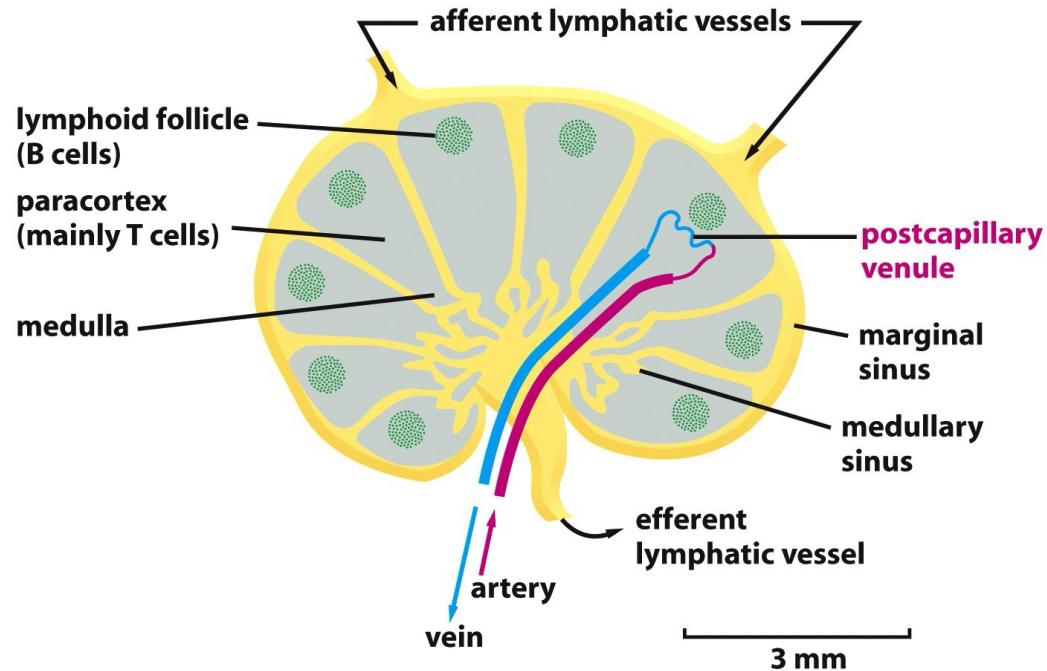
Problème: Bien que l'homme puisse fabriquer plus de 10^{12} molécules d'anticorps différentes, seule une petite fraction de la population totale de lymphocytes peut reconnaître un antigène microbien particulier dans l'organe lymphoïde périphérique (entre $1/10^4$ et $1/10^5$ de chaque classe de lymphocytes). Comment ces rares cellules trouvent-elles un présentateur d'antigène affichant leur antigène?

Réponse: Les lymphocytes circulent en permanence entre un organe lymphoïde périphérique et un autre via la lymphe et le sang.



Le système lymphatique

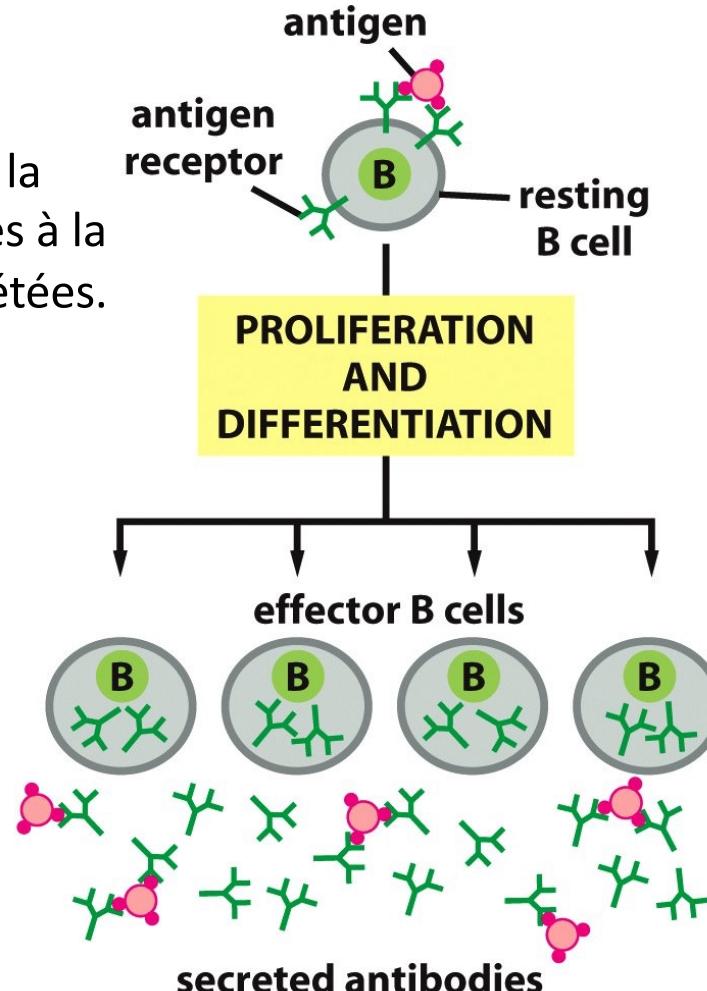
Un ganglion lymphatique humain (LN)



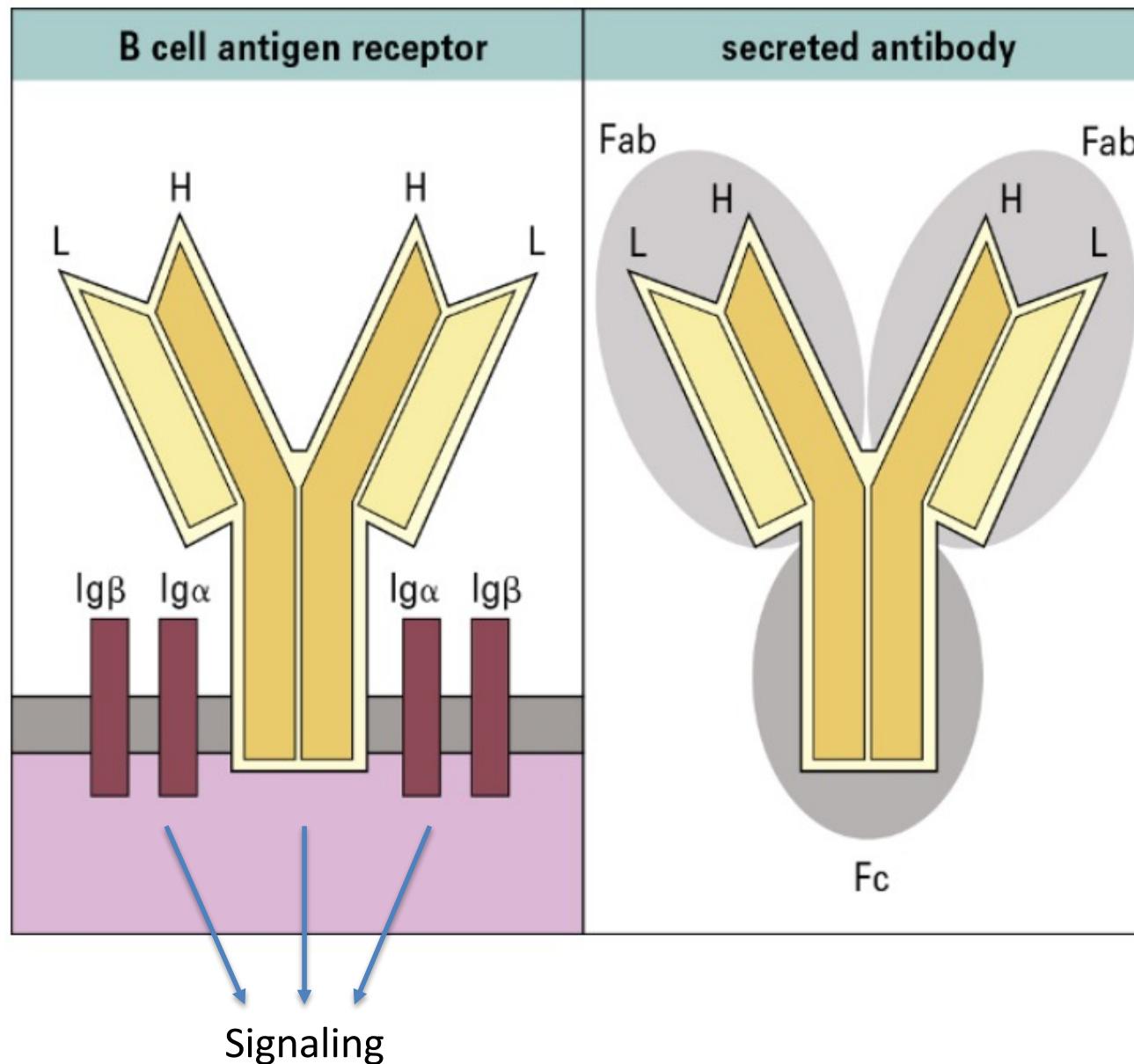
Les cellules B sont principalement regroupées dans des structures appelées follicules lymphoïdes. Les cellules T se trouvent dans le paracortex. Les chimiokines attirent ces deux types de lymphocytes du sang vers le ganglion lymphatique via les veinules postcapillaires. Les cellules T et les cellules B migrent vers leurs zones respectives, attirées par différentes chimiokines. S'ils ne rencontrent pas leur antigène spécifique, les cellules T et les cellules B entrent dans le sinus médullaire et quittent le ganglion via le vaisseau lymphocytaire efférent. Ce vaisseau se vide finalement dans la circulation sanguine, permettant aux lymphocytes d'entamer un autre cycle de circulation à travers un organe lymphoïde périphérique. S'ils rencontrent leur antigène spécifique, les cellules T et B sont retenues dans le ganglion et sont activées pour devenir des cellules effectrices ou des cellules mémoires.

Les cellules B et les anticorps

- Les anticorps, également connus sous le nom d'immunoglobulines, ne sont produits que par les cellules B.
- Les cellules B produisent des anticorps à la fois sous forme de récepteurs d'antigènes à la surface des cellules et de protéines sécrétées.
- Chaque cellule B possède environ 10^5 de ces récepteurs dans sa membrane plasmique.
- Les cellules B effectrices produisent et sécrètent des anticorps avec une spécificité de liaison à l'antigène qui est unique et qui est identique à celle de l'anticorps original lié à la membrane.
- Un grand plasmocyte peut secréter jusqu'à 5000 Abs/sec.
- La plupart des plasmocytes meurent au bout de quelques jours, certains peuvent survivre pendant des mois et des années.



Les anticorps de surface et les anticorps sécrétés

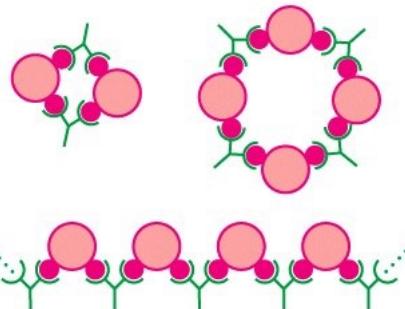


Un anticorps standard possède deux sites identiques de liaison à l'antigène

(A)  **one antigenic determinant**

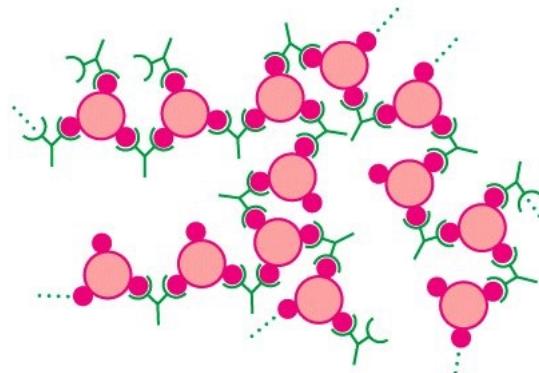


(B)  **two identical antigenic determinants**

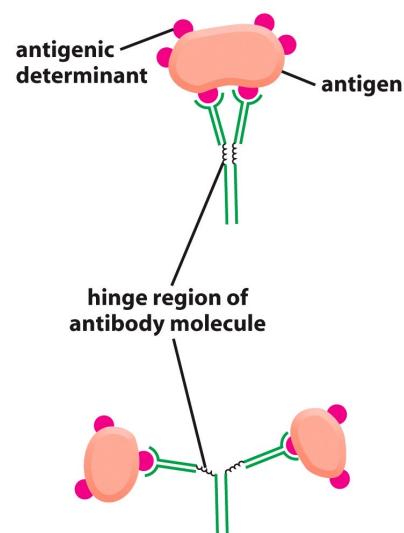
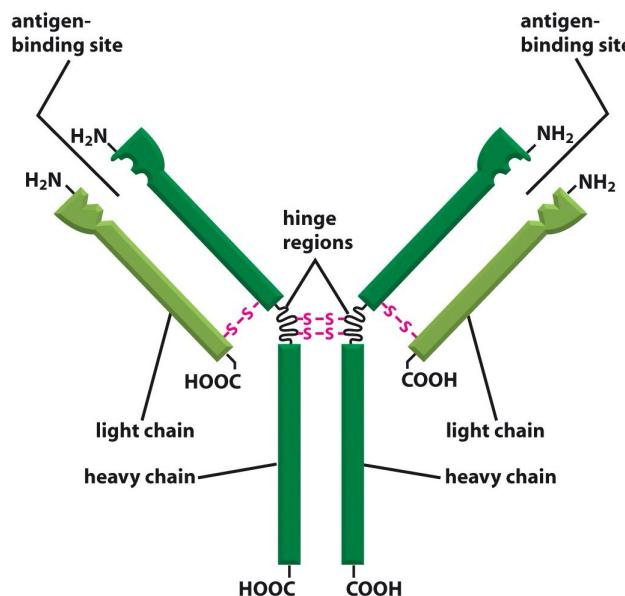
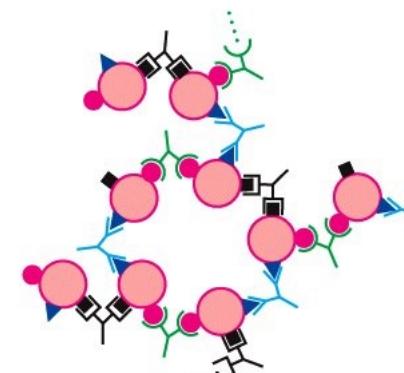


- Les anticorps se lient à des déterminants antigéniques.
- Grâce à sa flexibilité, la région charnière améliore l'efficacité de la liaison à l'antigène et le cross-link.

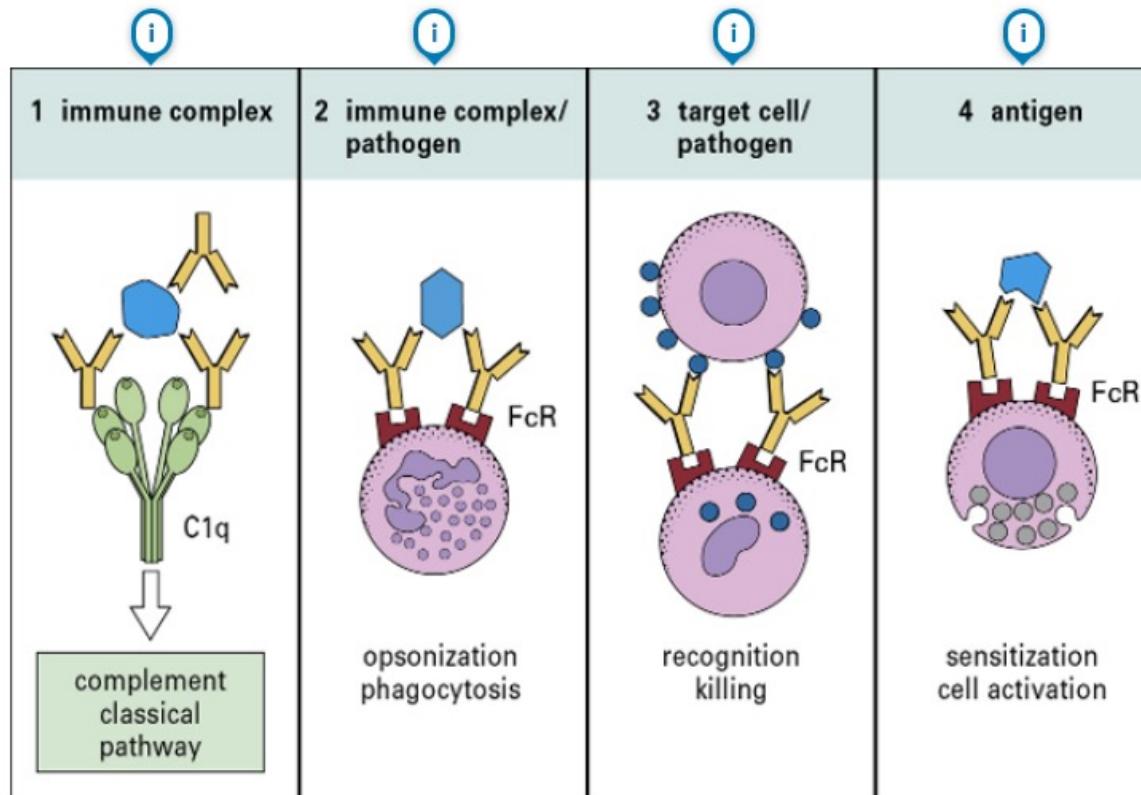
(C)  **three or more identical antigenic determinants**



(D)  **three or more different antigenic determinants**



Les anticorps servent de molécules adaptatrices pour les effecteurs du système immunitaire.

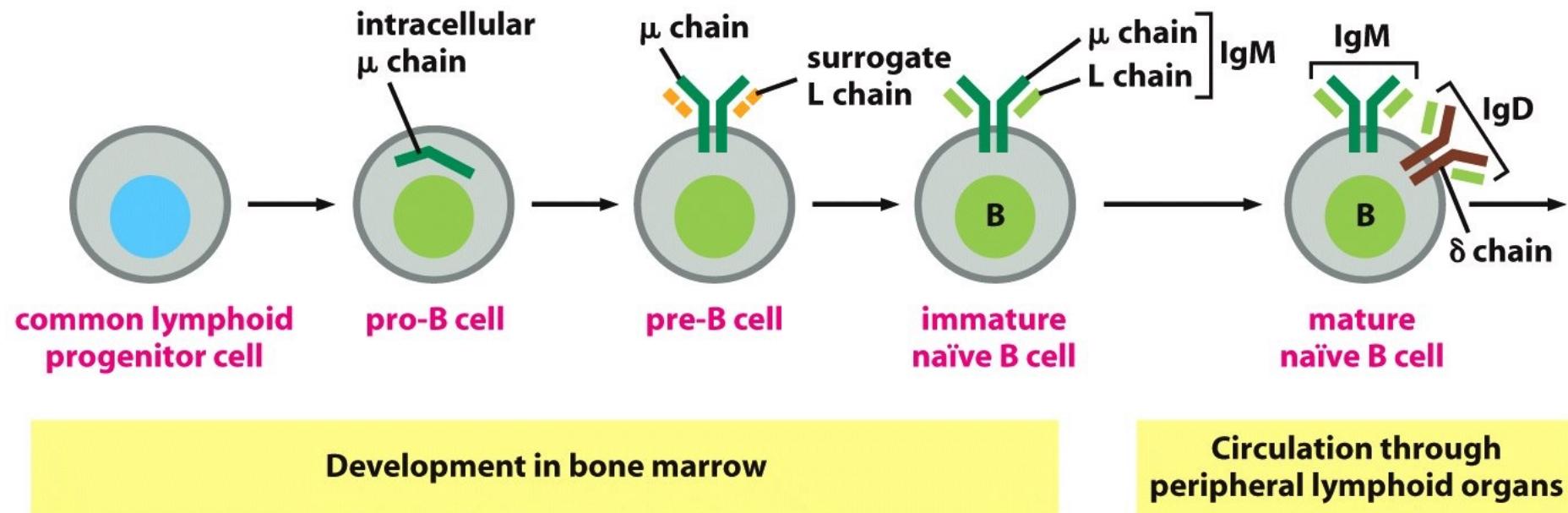


1. Les complexes immunitaires peuvent activer la voie classique du complément.
2. Les anticorps liés à la surface des agents pathogènes les «opsonisent» pour la phagocytose.
3. Les anticorps liés aux cellules peuvent favoriser leur reconnaissance et leur destruction par les cellules NK. (De même, les éosinophiles peuvent reconnaître à l'aide d'anticorps certains vers parasites, les ciblent et les tuent).
4. Les anticorps liés aux récepteurs Fc sensibilisent les cellules afin qu'elles puissent reconnaître l'antigène, et la cellule est activée si l'antigène se lie à l'anticorps de surface.

Il existe cinq classes de chaînes lourdes d'anticorps, chacune ayant des propriétés biologiques différentes.

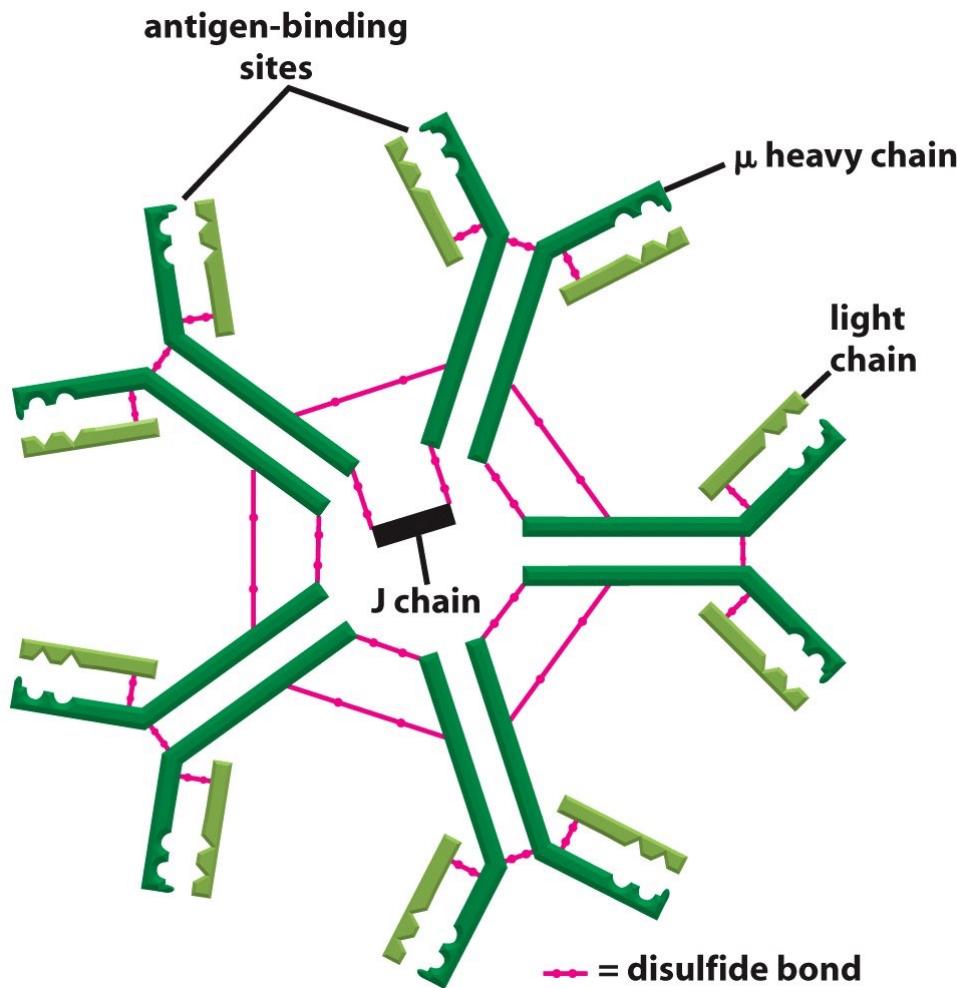
IgA, IgD, IgE, IgG and IgM (dans l'ordre alphabétique)

L'IgM est la première classe d'anticorps qu'un lymphocyte B en développement fabrique.



L'IgM n'est pas seulement la première classe d'anticorps à apparaître à la surface des cellules B en développement. C'est aussi la principale classe d'anticorps sécrétée dans la circulation sanguine aux premiers stades de formation des anticorps primaires, lorsqu'un antigène est exposé pour la première fois.

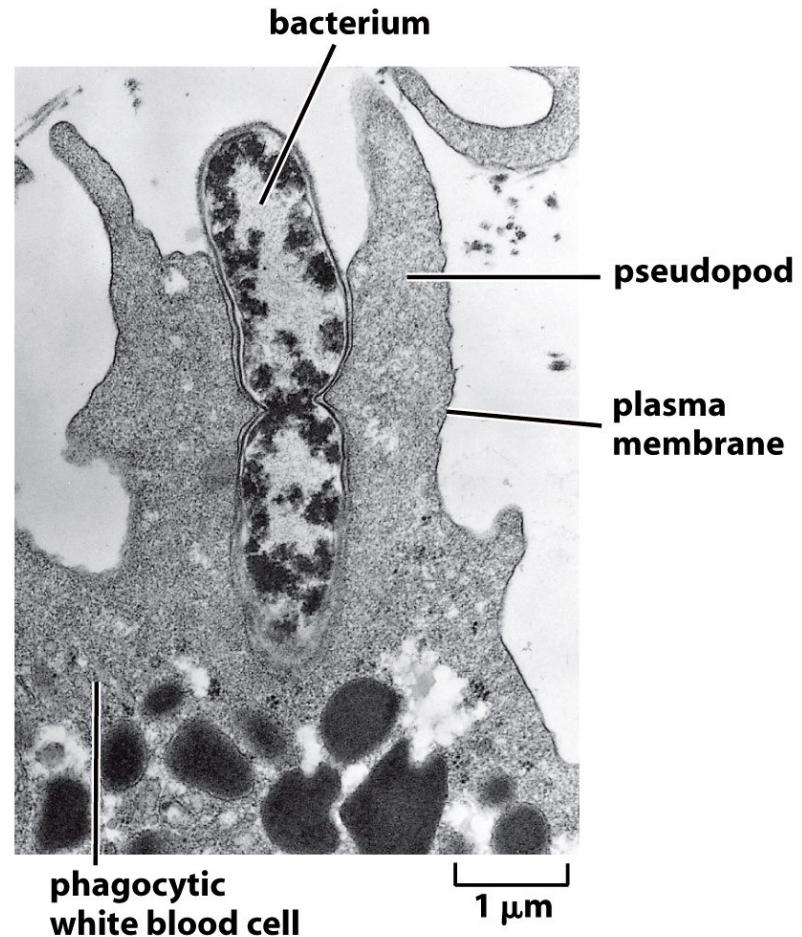
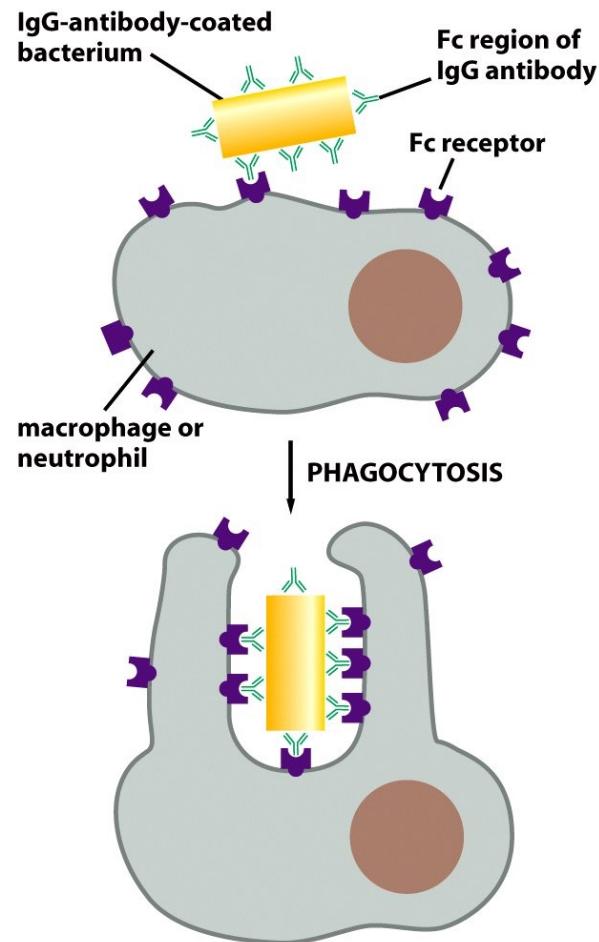
L'IgM secrétée est une molécule pentamérique



- Les IgM secrétées représentent environ 10 % des Ig totales dans le sang.
- Active le complément

Les IgG constituent la principale classe d'anticorps dans le sang (70-75%)

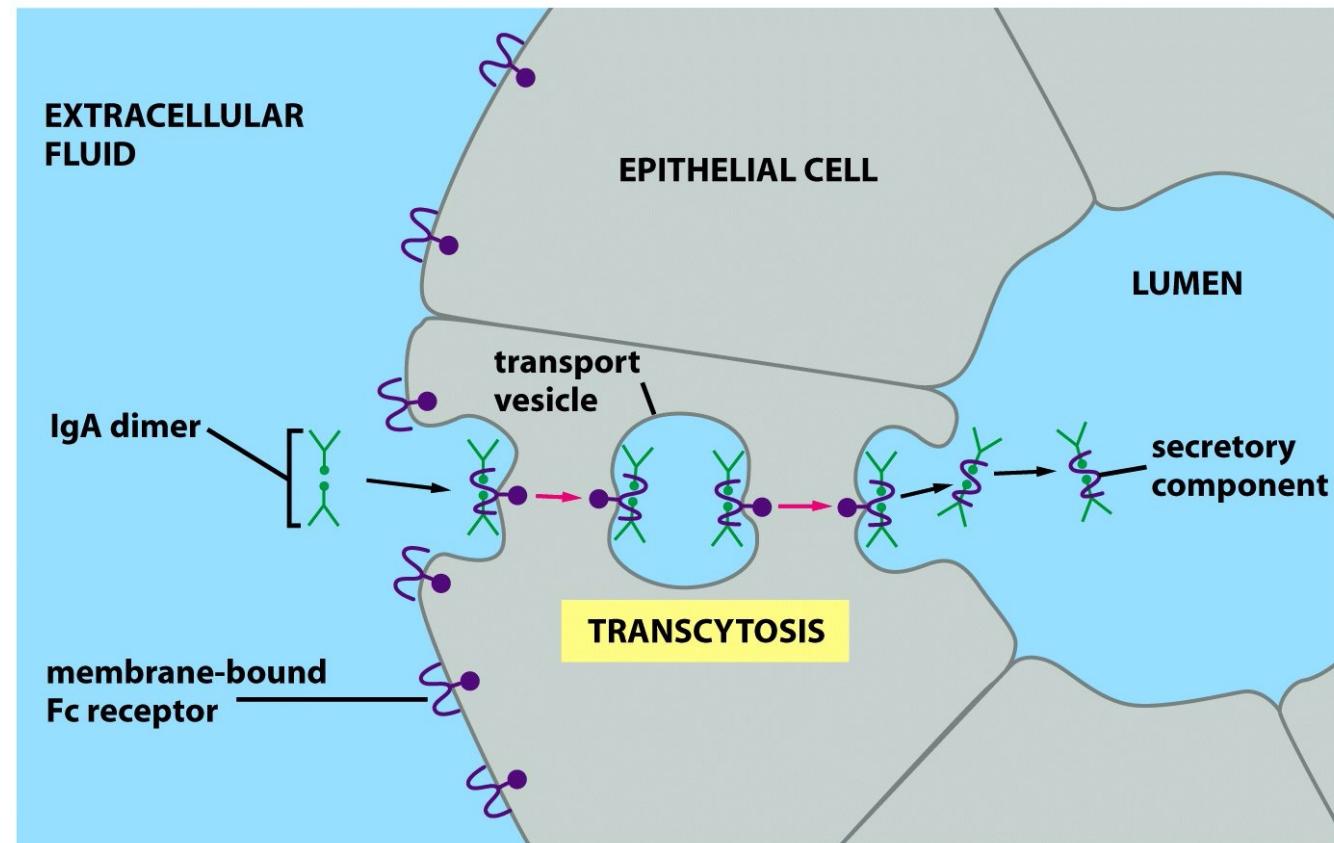
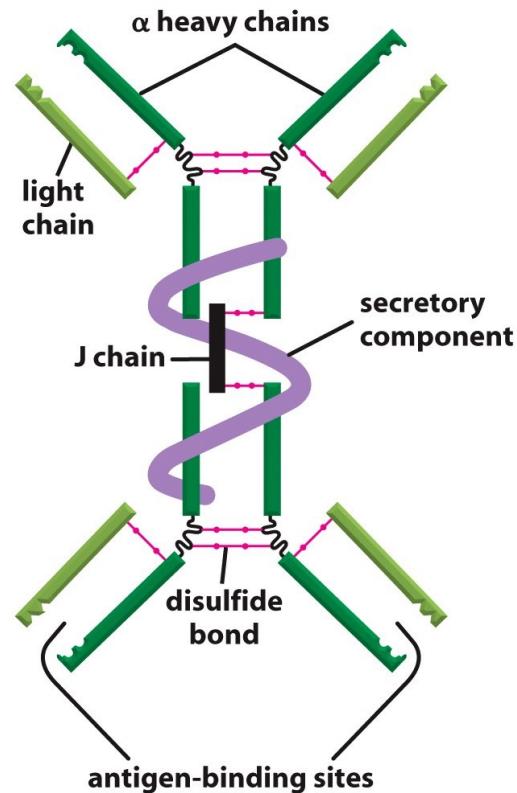
4 sous-classes d'IgG IgG1-4



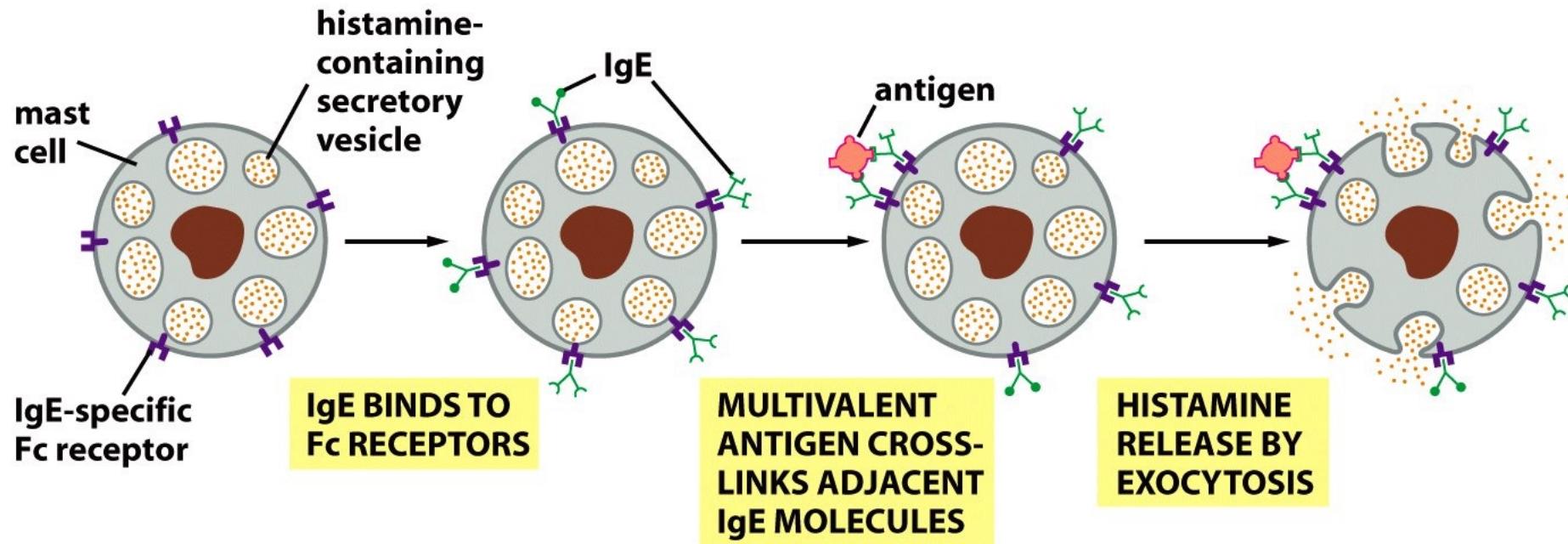
- Active le complément, traverse le placenta et se lie aux macrophages et aux neutrophiles.

L'IgA est l'isotype d'anticorps prédominant présent dans la sécrétion séro-muqueuse.

- Salive, larmes, lait, et sécrétions respiratoires et intestinales
- L'IgA est un Ac dimère
- 15% du total des immunoglobulines (Ac)



Le rôle des IgE dans la sécrétion d'histamine par les mastocytes (ou basophiles)

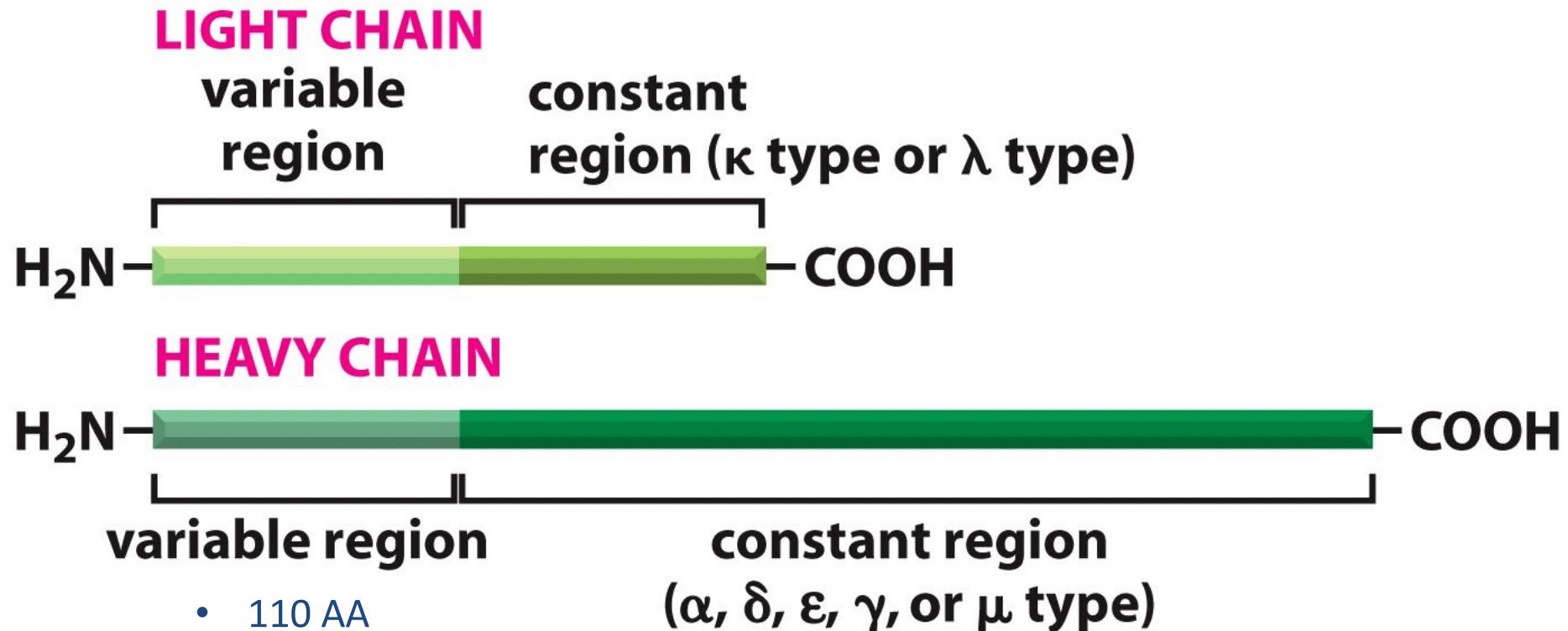


Propriétés des principales classes d'anticorps chez l'homme

Table 25-1 Properties of the Major Classes of Antibodies in Humans

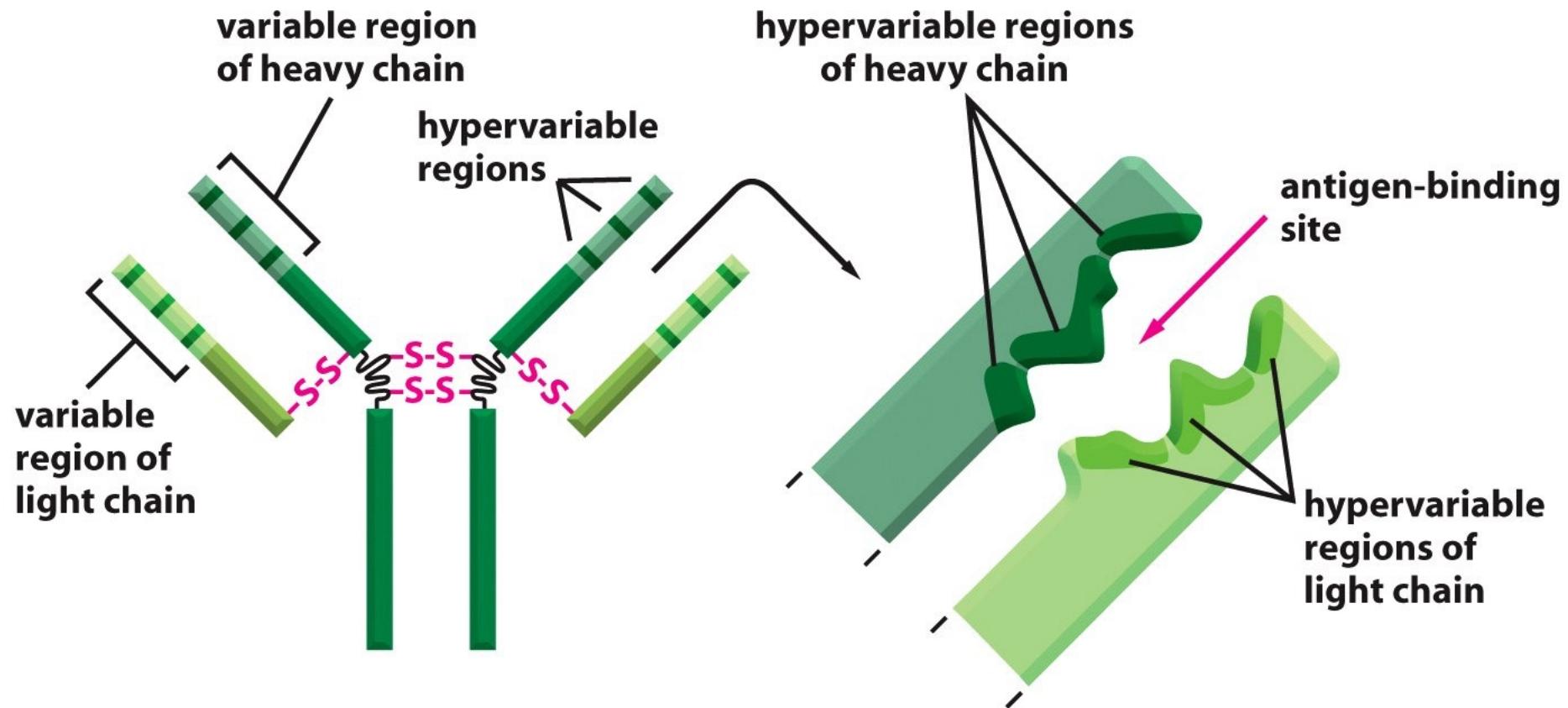
PROPERTIES	CLASS OF ANTIBODY				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Heavy chains	μ	δ	γ	α	ϵ
Light chains	κ or λ				
Number of four-chain units	5	1	1	1 or 2	1
Percentage of total Ig in blood	10	<1	75	15	<1
Activates complement	++++	-	++	-	-
Crosses placenta	-	-	+	-	-
Binds to macrophages and neutrophils	-	-	+	-	-
Binds to mast cells and basophils	-	-	-	-	+

Les chaînes légères et lourdes des anticorps sont constituées de régions constantes et variables.



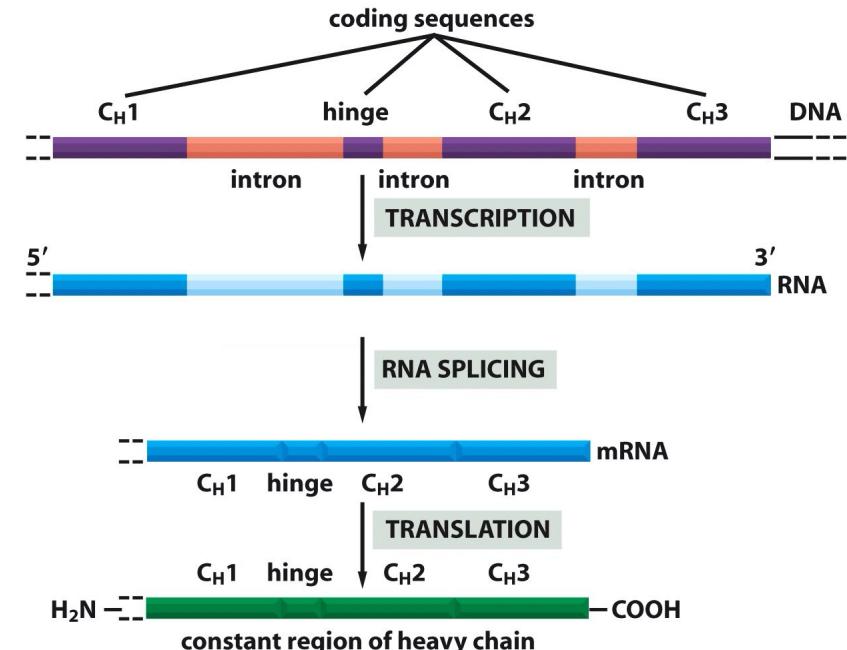
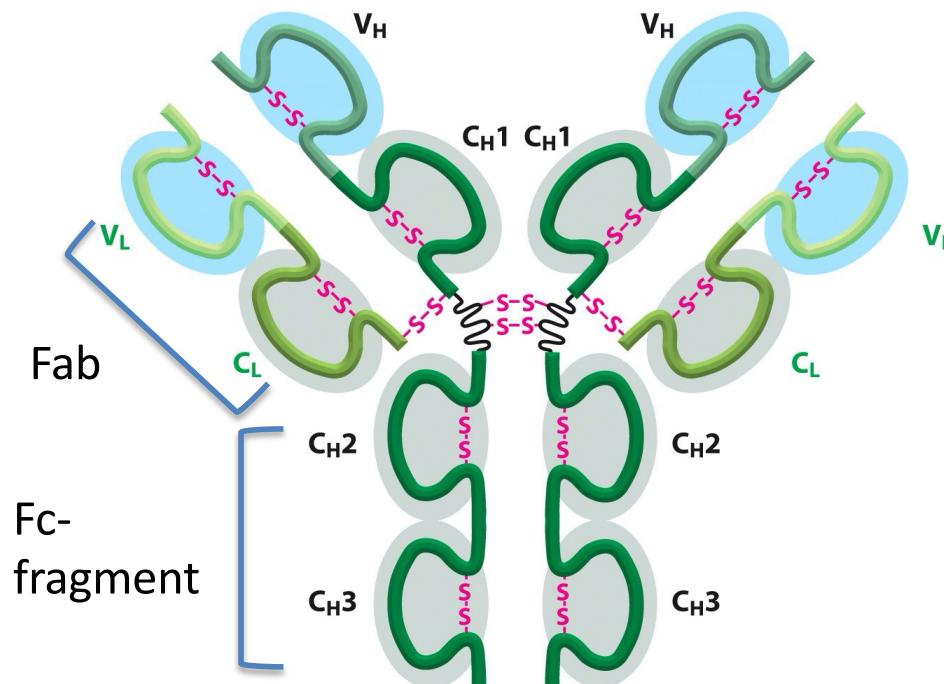
- Les régions variables des chaînes légères et lourdes constituent les sites de liaison de l'antigène, tandis que les régions constantes des chaînes lourdes déterminent d'autres propriétés biologiques d'un anticorps.

La grande diversité des sites de liaison aux antigènes est assurée par trois petites régions hypervariables situées dans les régions variables des chaînes légères et lourdes.



- Seuls 5 à 10 aa dans chaque région hypervariable forment le site réel de liaison à l'antigène,
- Par conséquent, le déterminant antigénique qu'un anticorps reconnaît est relativement petit < 10 aa.

Les chaînes légères et lourdes sont composées de domaines Ig répétitifs.

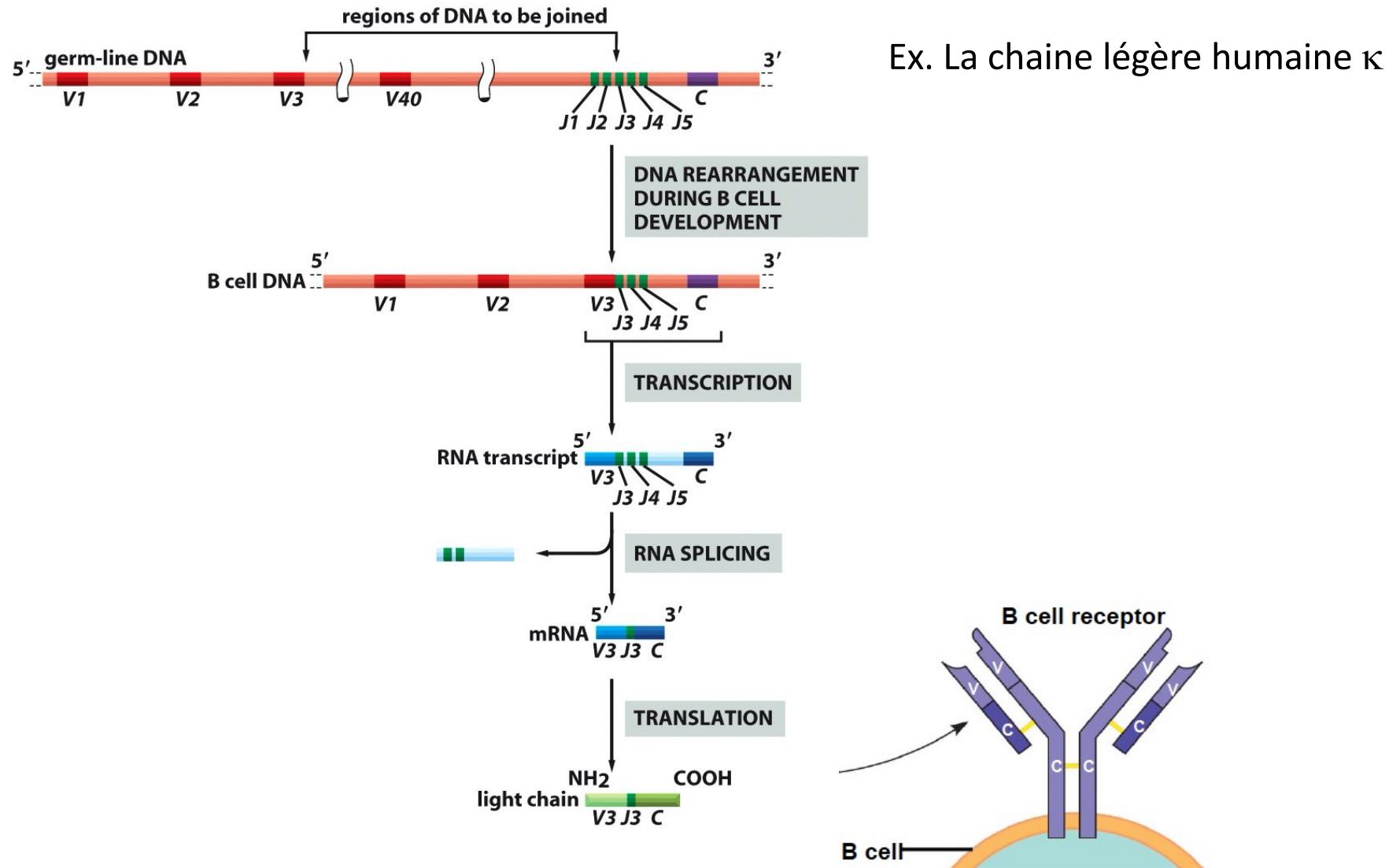


- La similarité des domaines des Ig suggère que les chaînes d'anticorps sont apparues au cours de l'évolution par une série de duplications de gènes.
- La plupart des chaînes lourdes ont trois domaines constants (CH1, CH2 et CH3), mais les IgM et IgE en ont quatre.
- Fab= antigen binding fragment; Fc= crystalizable fragment

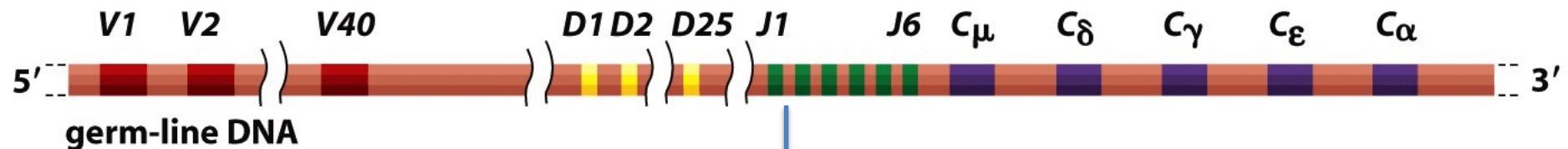
La génération de la diversité des anticorps

- Le répertoire primaire d'anticorps pré-immunitaire (IgM et IgD) peut compter environ 10^{12} molécules d'Ac différentes.
- Après avoir été stimulés par un antigène (et des lymphocytes T auxiliaires), les lymphocytes B peuvent passer de la production d'IgM et d'IgD à celle d'autres classes (IgG, IgA et IgE) - un processus appelé la commutation de classe.
- En outre, l'affinité de ces anticorps pour leur antigène augmente progressivement au fil du temps - un processus appelé la maturation d'affinité.

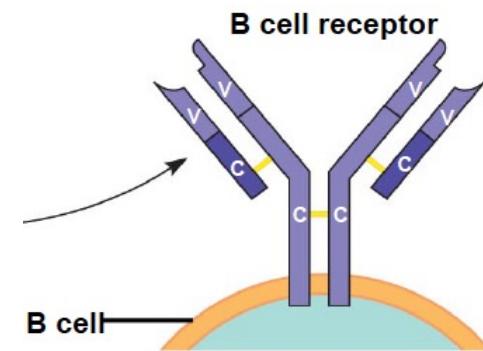
Les gènes des anticorps sont assemblés à partir de segments génétiques distincts au cours du développement des cellules B



Le locus de la chaîne lourde humaine



1. Réarrangement de D à J pendant le développement des cellules B
2. Réarrangement de V à DJ pendant le développement des cellules B
3. Transcription (transcrit d'ARN)
4. Epissage (ARNm)
5. Traduction



Comment les scientifiques ont-ils trouvé le chiffre 10^{12} pour le répertoire d'Ac ?

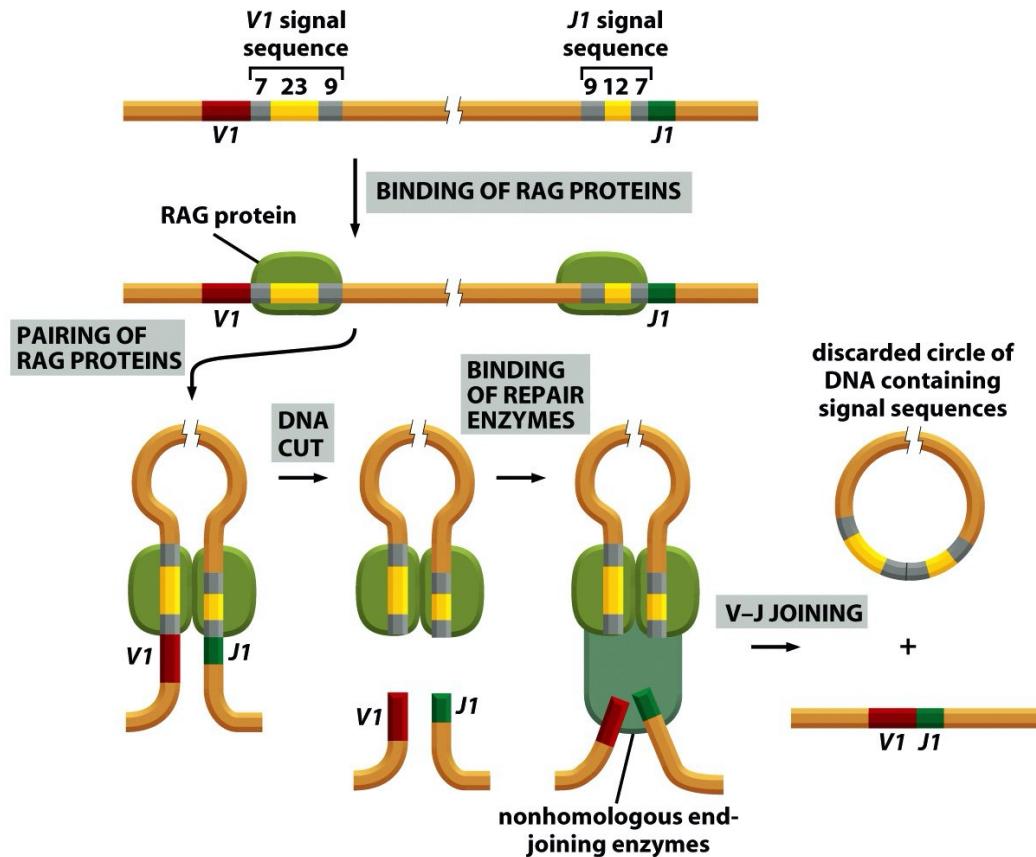
K-chain: 40 V-segments x 5 J-segments, X 1 C gene segment = 200

λ -chain: = 120

H-chain: = 40 V-seg. x 25 D-seg. x 6 J-seg. x C cluster segment = 6000

(200 κ -chains + 120 λ -chains) x 6000 H-chains = 1.92×10^6 antibody diversity

La jonction imprécise des segments de gènes augmente considérablement la diversité des régions V

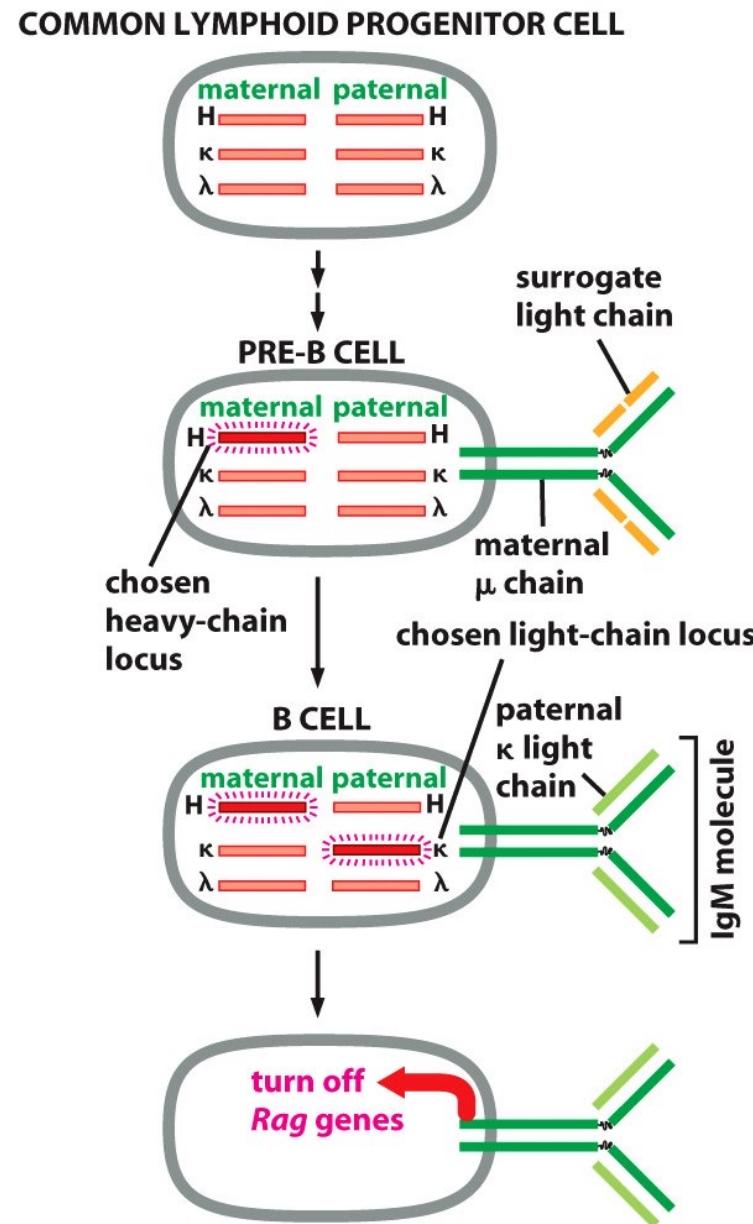


RAG = gènes activant la recombinaison

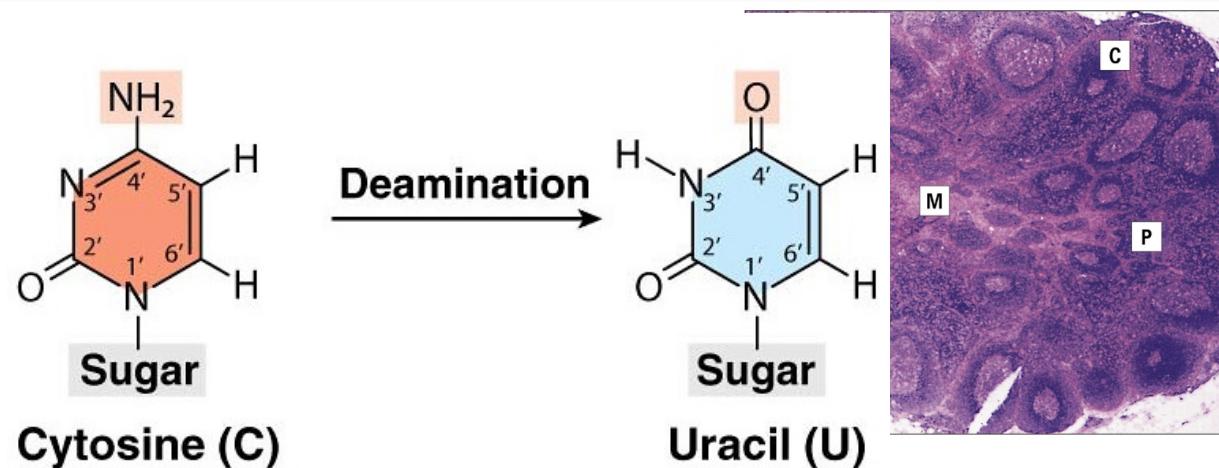
- Lors de la jonction des segments de gènes d'anticorps (et de récepteurs de cellules T), un nombre variable de nucléotides sont souvent perdus aux extrémités des segments de gènes en recombinaison et un ou plusieurs nucléotides choisis au hasard peuvent également être insérés. Cette perte et ce gain aléatoires de nucléotides aux sites de jonction est appelée **diversification jonctionnelle** : elle augmente énormément la diversité des séquences codantes de la région V, en particulier dans la troisième région hypervariable.

Le contrôle de la recombinaison V(D)J garantit que les cellules B sont monospécifiques

- Chaque cellule B doit choisir non seulement entre les loci des chaînes légères κ et λ , mais aussi entre ses loci maternels et paternels des chaînes légères et lourdes. Ce deuxième choix est appelé exclusion allélique

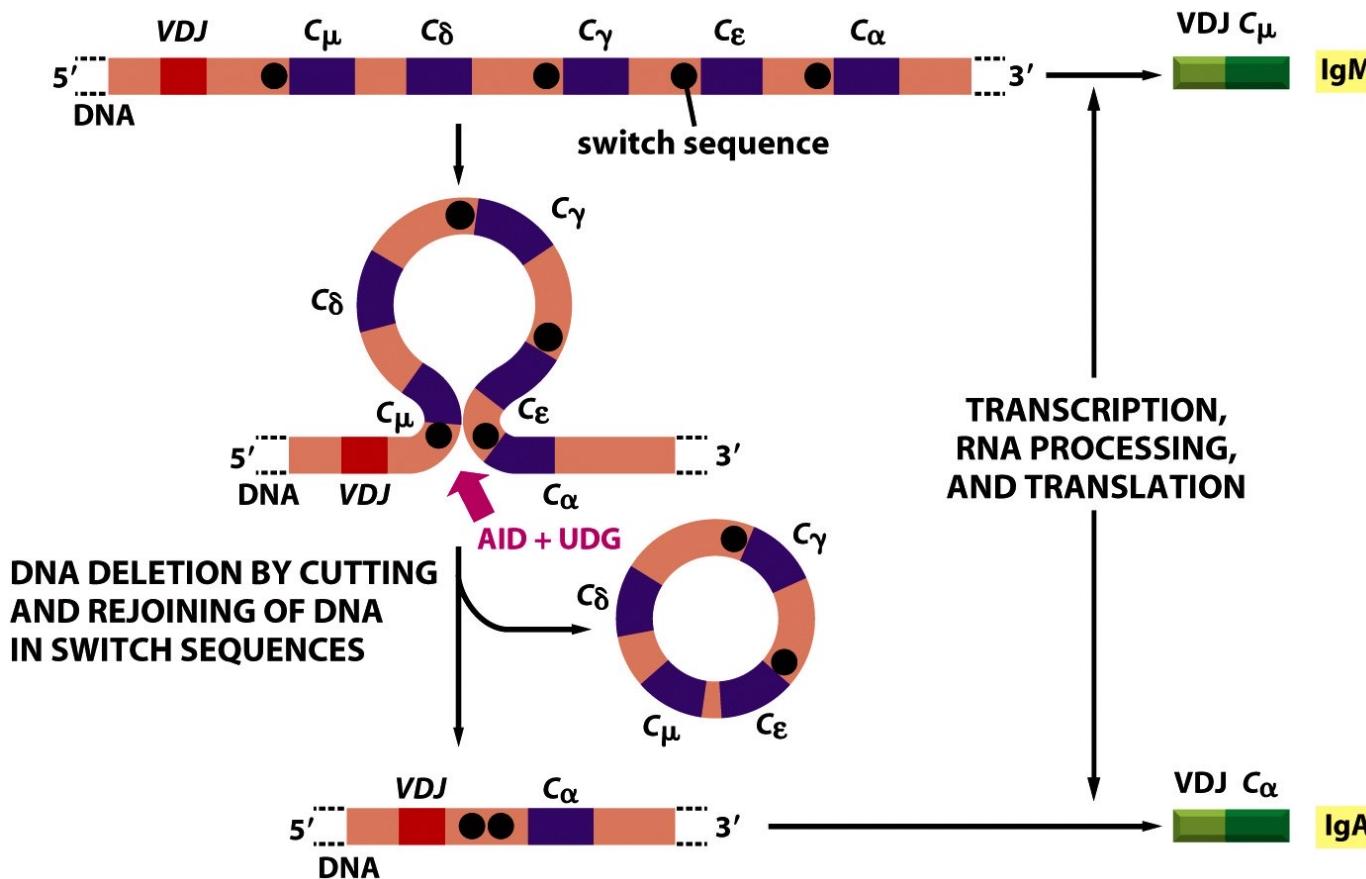


L'hypermutation somatique induite par l'antigène dans les centres germinaux règle avec précision les réponses en anticorps.



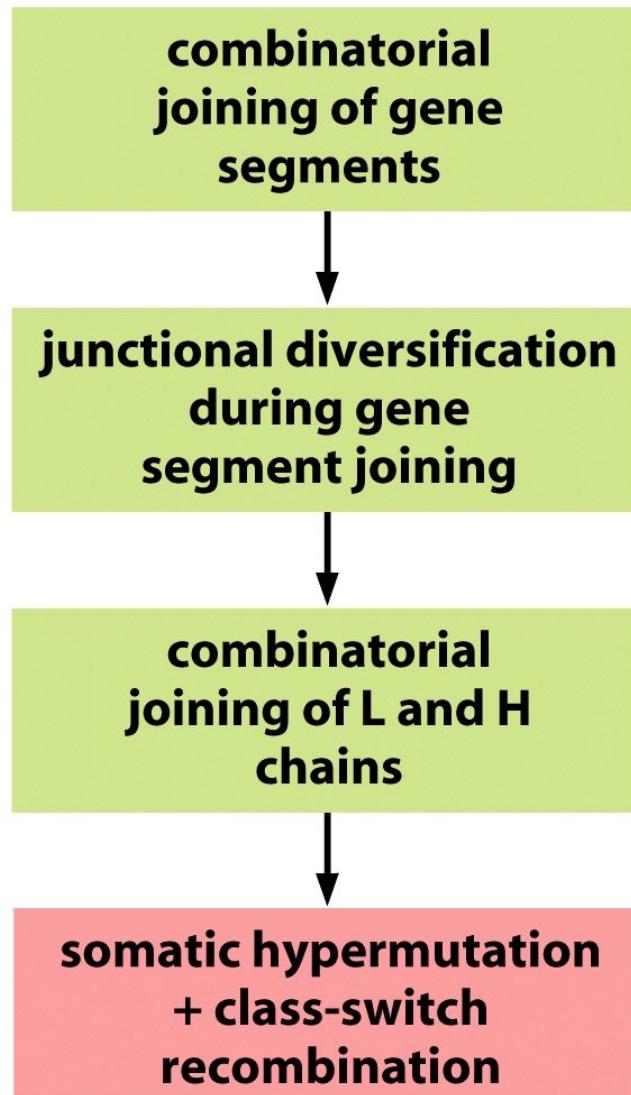
- Les anticorps produits lors d'une réponse primaire à un antigène dépendant des lymphocytes T ont généralement une faible affinité.
- Au cours de la réponse immunitaire, l'affinité moyenne des anticorps augmente (maturation). Ce processus est appelé maturation d'affinité.
- Dans les centres germinaux, les cellules B mutent les séquences d'ADN codant pour la région V des chaînes lourdes et légères, par l'intermédiaire d'une enzyme appelée désaminase induite par l'activation (AID, qui désamine les cytosines en uracile). Ce processus implique la désamination de la cytosine en uracile dans l'ADN par AID, qui mute directement une paire cytosine:guanine en un mésappariement uracile:guanine. Le résultat global du processus d'hypermutation est obtenu par un équilibre entre la réparation sujette aux erreurs et la réparation haute fidélité.
- Seuls quelques rares lymphocytes B ayant subi une hypermutation auront une affinité accrue pour l'antigène. Étant donné que les mêmes gènes d'anticorps produisent les récepteurs de l'antigène à la surface des cellules B, l'antigène stimulera préférentiellement les clones de cellules B ayant une affinité accrue. Il en résulte une augmentation de la survie et de la prolifération.
- Les cellules B dont la mutation entraîne une réduction ou une non-fonctionnalité des récepteurs des cellules B meurent.

Les cellules B peuvent changer la classe d'Ig qu'elles produisent.



- La réponse immunitaire primaire est dominée par les cellules B effectrices sécrétant des IgM.
- Lorsque les cellules B activées subissent une hypermutation somatique, la combinaison de l'antigène et des cytokines dérivées des lymphocytes T auxiliaires stimule un grand nombre de cellules B et les incite à passer de la production d'IgM à celle d'IgG, IgA ou IgE : un processus appelé commutation de classe ou recombinaison par commutation de classe. L'hypermutation somatique et le changement de classe se produisent tous deux dans les centres germinaux, et tous deux impliquent l'AID.

Résumé des principaux mécanismes de diversification des anticorps chez la souris et l'homme



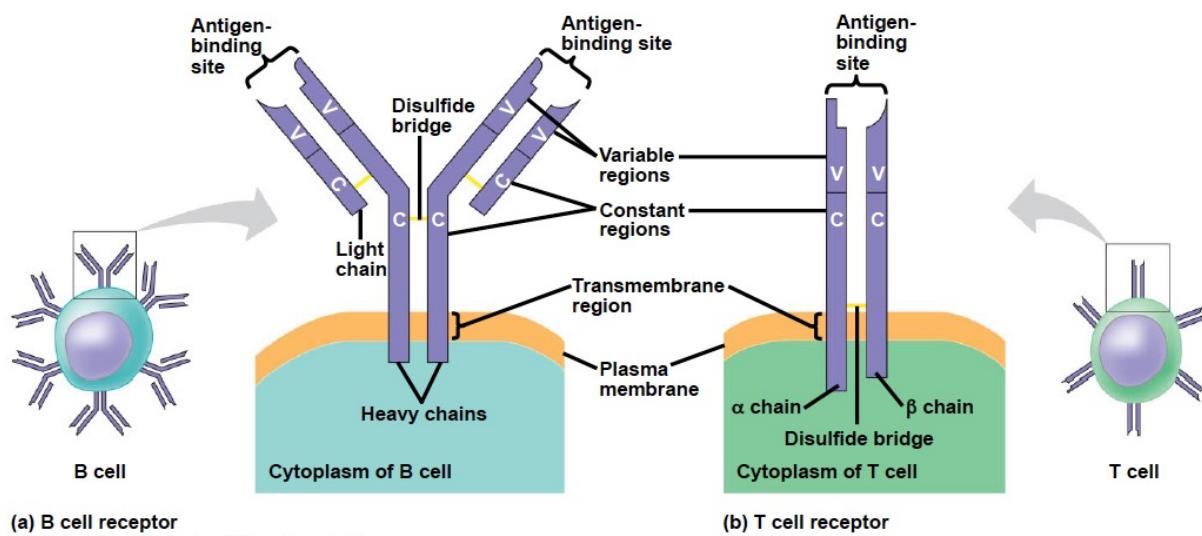
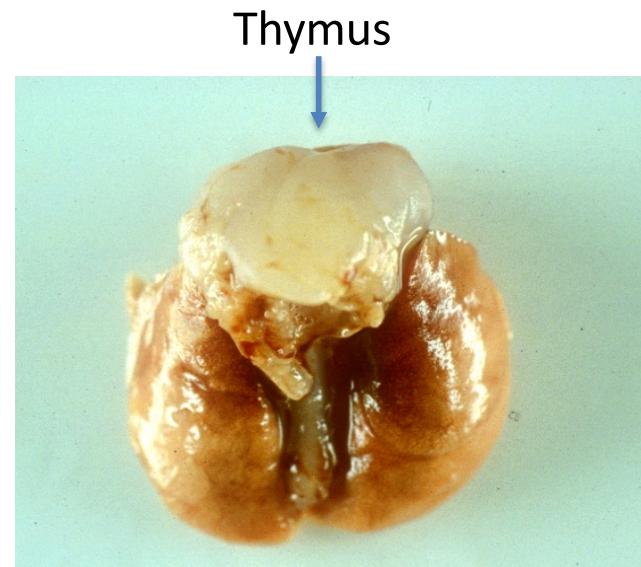
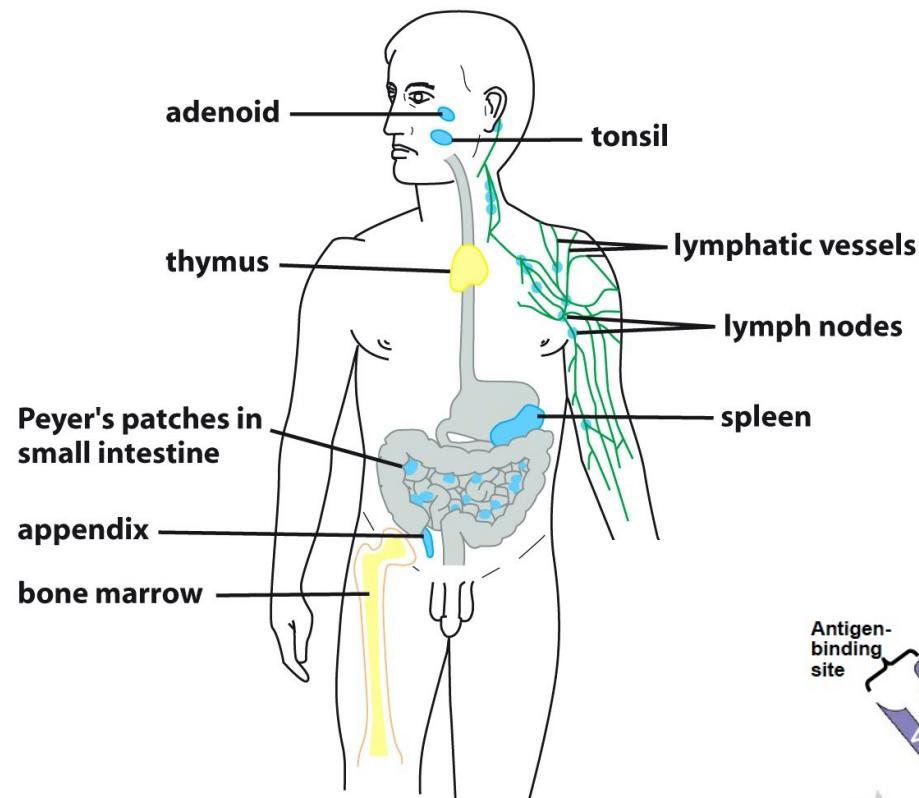
Plan et objectifs du cours du 15. Mai

- Le système immunitaire adaptatif
- Les réponses immunitaires humorales et cellulaires
- Les organes lymphoïdes humains
- Les cellules B et les cellules T
- La sélection clonale
- La mémoire immunologique
- Les cellules B & les anticorps: classes d'anticorps, fonction, diversité et répertoire des anticorps, exclusion allélique, hypermutation somatique, changement de classe

Plan et objectifs du cours du 8.Mai

- Les cellules T et les protéines du CMH
- Les fonctions des cellules T: (cellules T cytotoxiques, cellules T auxiliaires et cellules T régulatrices)
- L'activation de cellules T est régulée par un feedback négatif.
- La tolérance immunologique aux auto-antigènes
- Vaccins

Les cellules T et les protéines du CMH

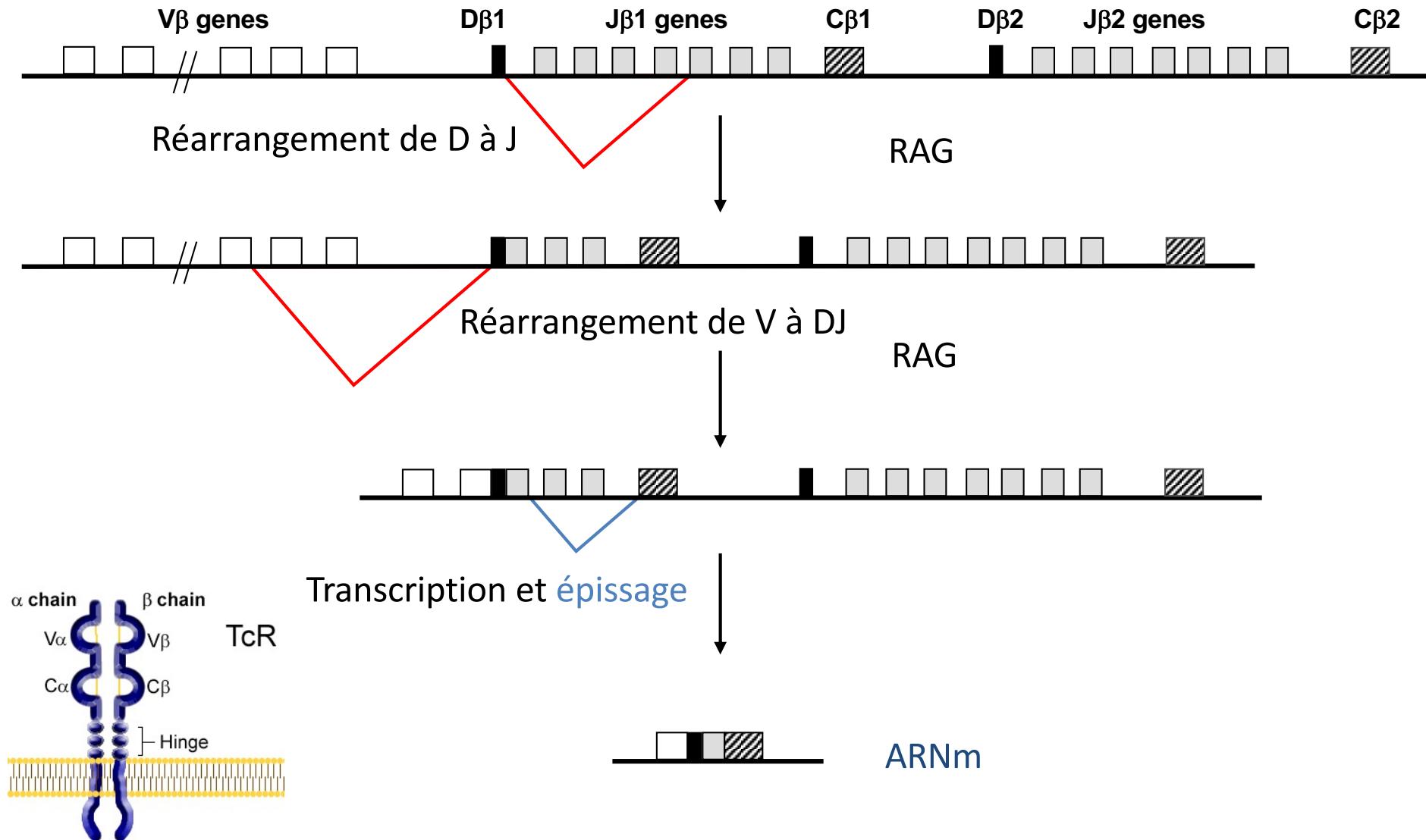


(a) B cell receptor

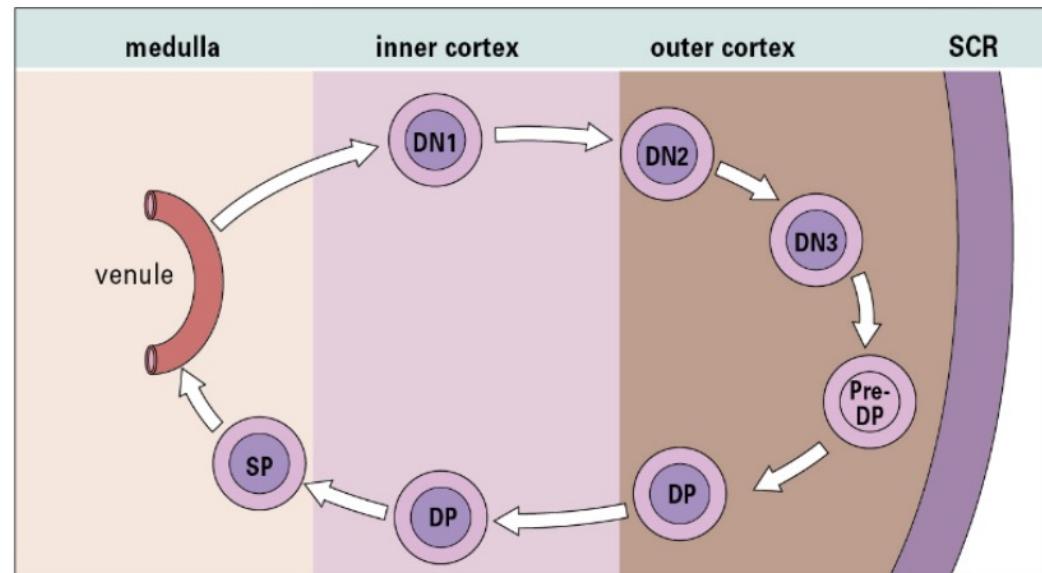
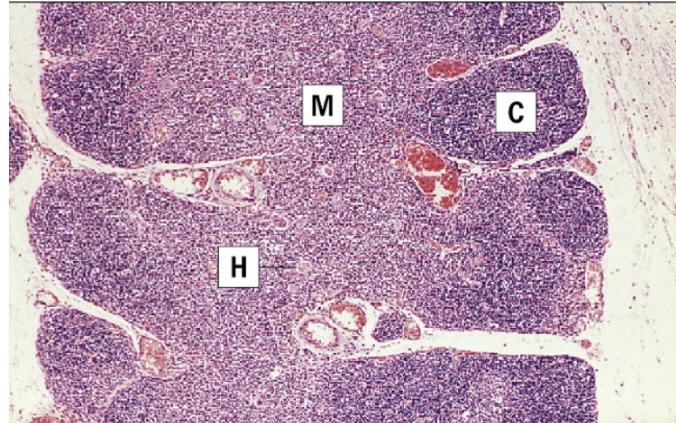
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

(b) T cell receptor

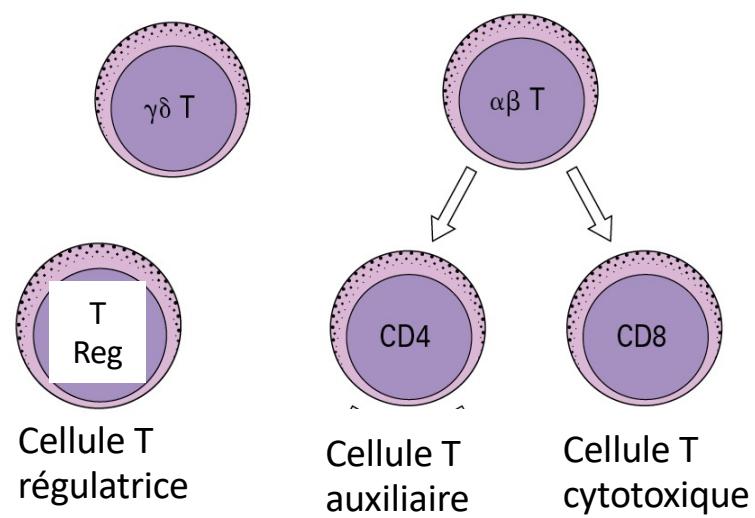
Les récepteurs des cellules T sont générés dans le thymus par des réarrangements de segments de gènes.



Le thymus produit différents sous-ensembles de lymphocytes T

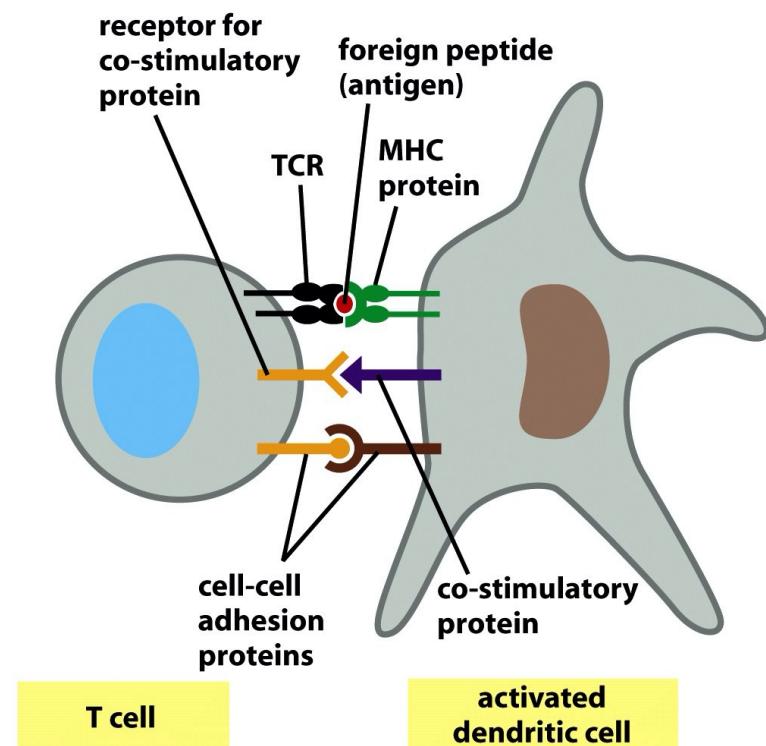


- Les cellules T $\gamma\delta$: protègent la surface des muqueuses
- Les cellules T CD4: aident lors de l'activation des cellules B et T
- Les cellules T CD8: tuent les cellules cibles
- Les cellules T régulatrices: régulent (freinent) les réponses immunitaires



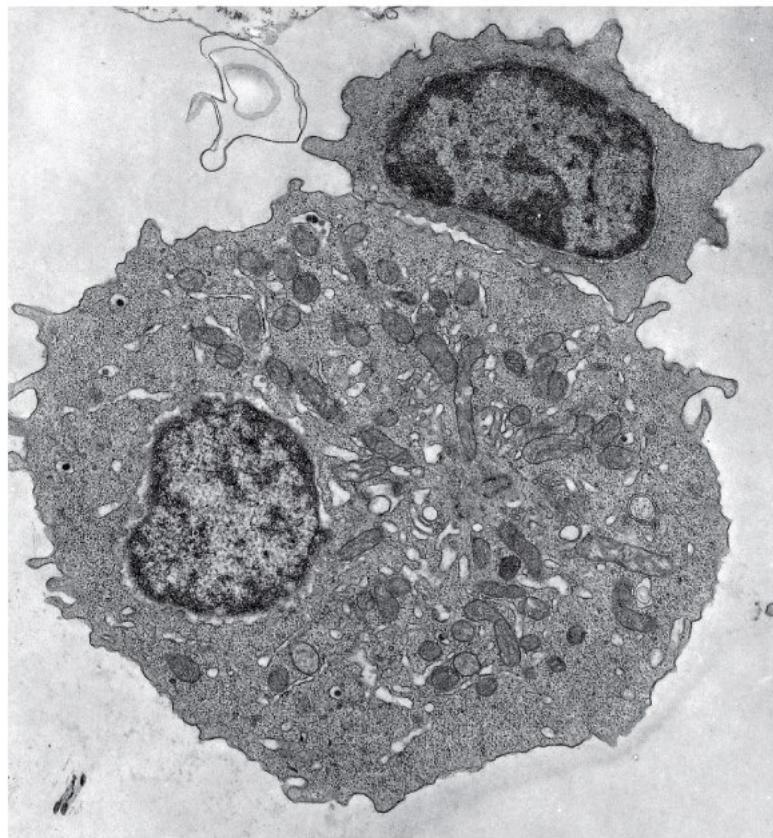
La présentation de l'antigène par les cellules dendritiques peut soit activer soit tolérer les lymphocytes T

- Les cellules T naïves cytotoxiques ou auxiliaires doivent être activées pour proliférer et se différencier en cellules effectrices, afin qu'elles puissent aider ou tuer les cellules cibles.
- Les CD expriment trois types de protéines impliquées dans l'activation des cellules T:
 1. les protéines du CMH présentant l'antigène étranger au TCR,
 2. les molécules co-stimulatrices,
 3. les protéines d'adhésion.
- Les CD non activées peuvent présenter un antigène propre (par exemple dans le thymus) et contribuer ainsi à inciter les cellules T autoréactives à devenir tolérantes.

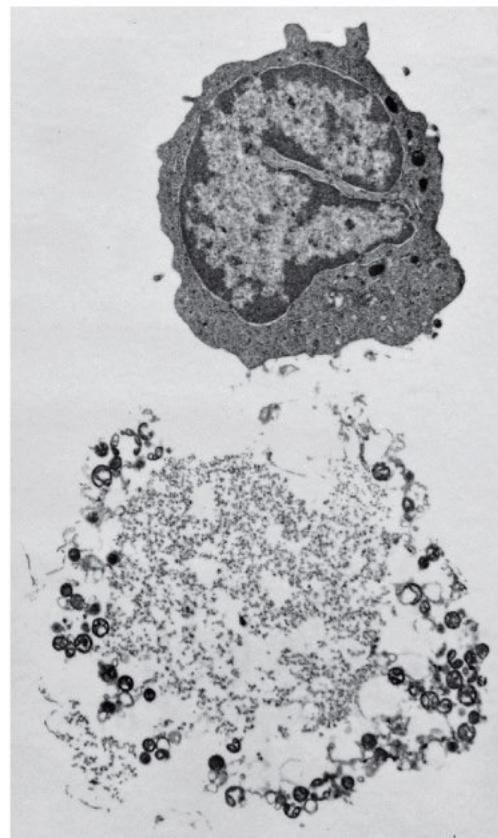


Fonctions des trois principales classes de lymphocytes T :

1. Les cellules T cytotoxiques effectrices (cellules T CD8) incitent les cellules infectées à s'autodétruire.

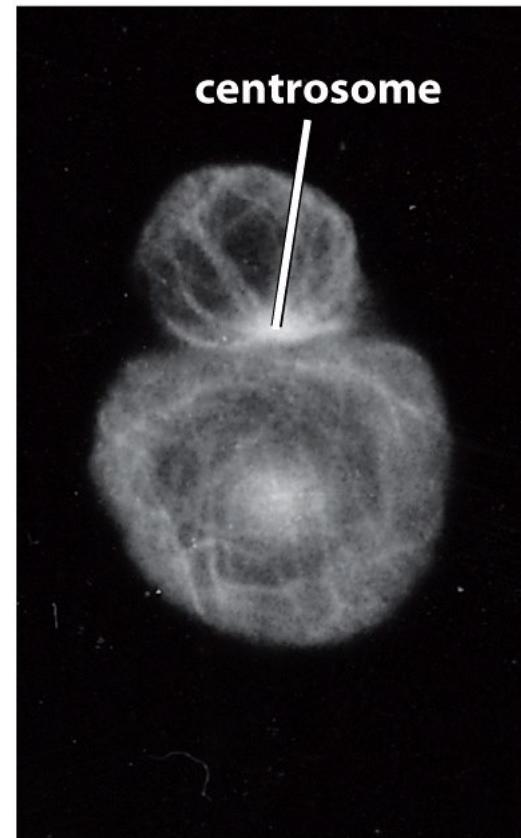


(A)



(B)

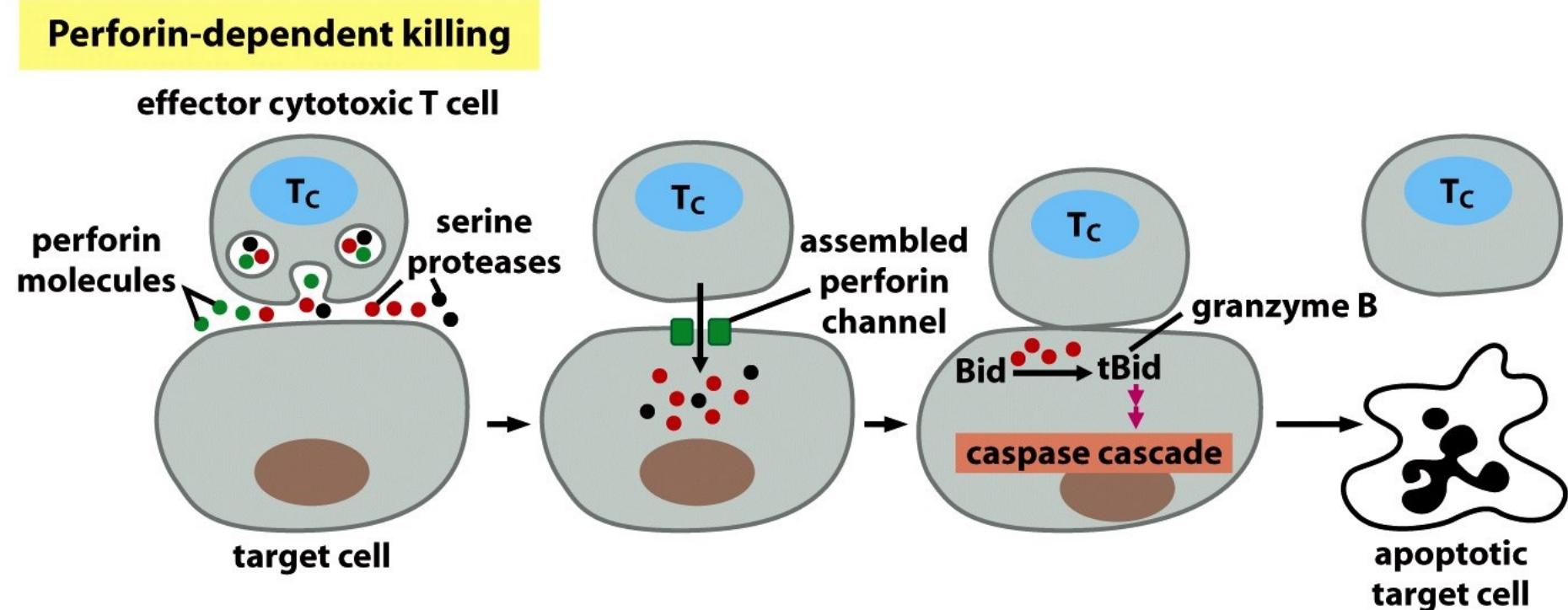
5 μm



(C)

10 μm

Les cellules T CD8 induisent une destruction dépendante de la perforine/granzyme B



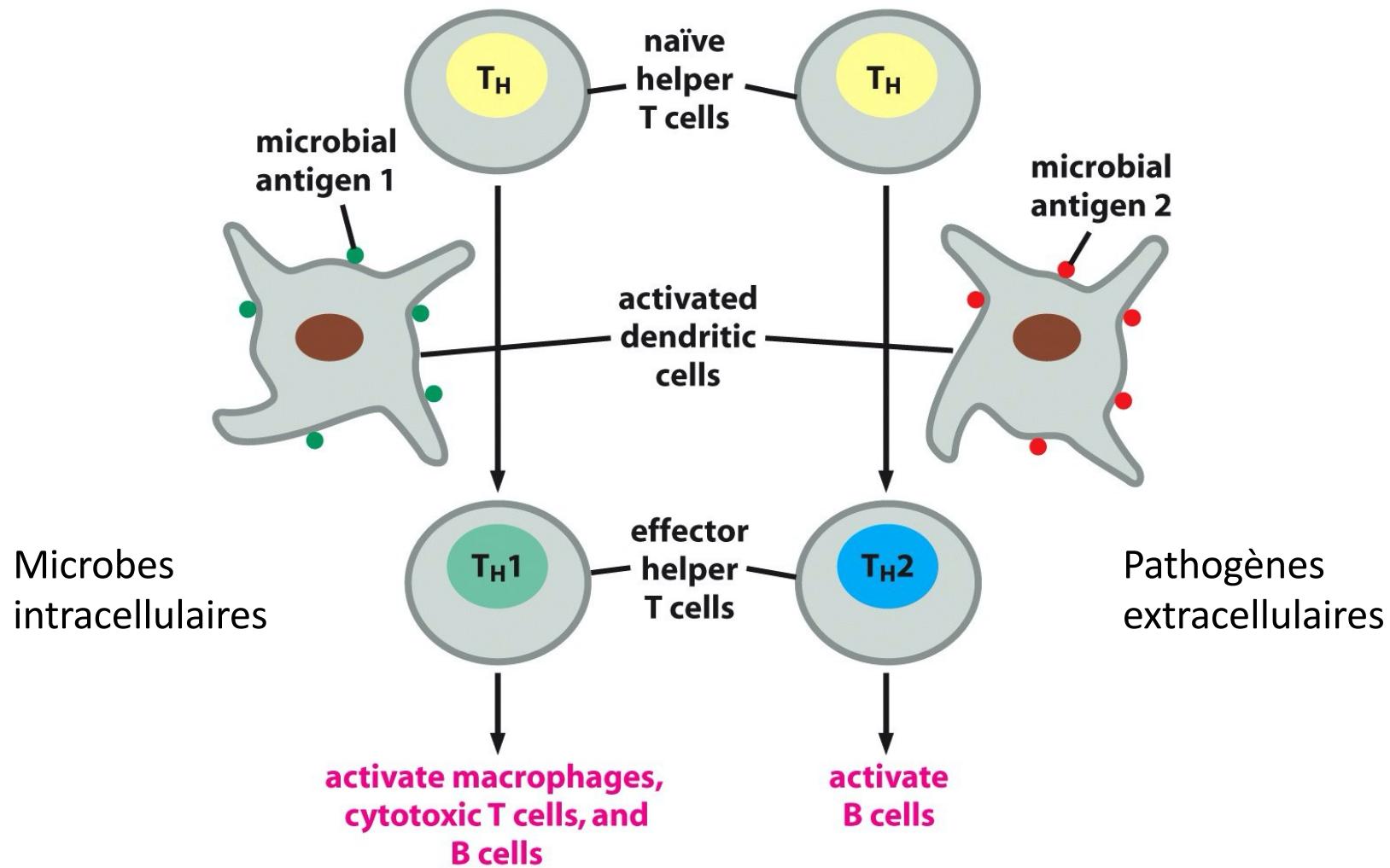
Perforine : protéine qui forme des pores

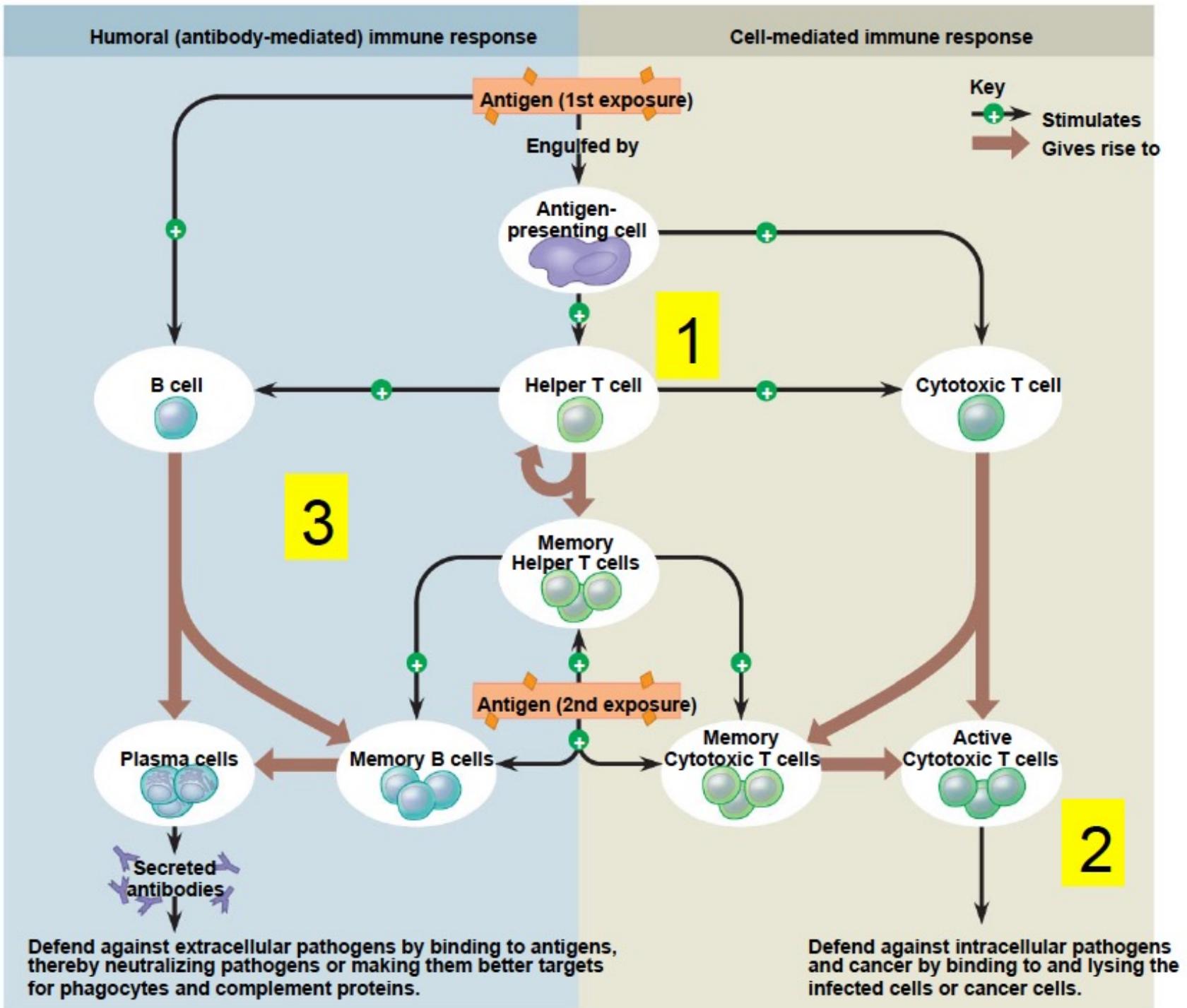
Granzyme B : Protéase à sérine

Bid : protéine pro-apoptotique bcl2

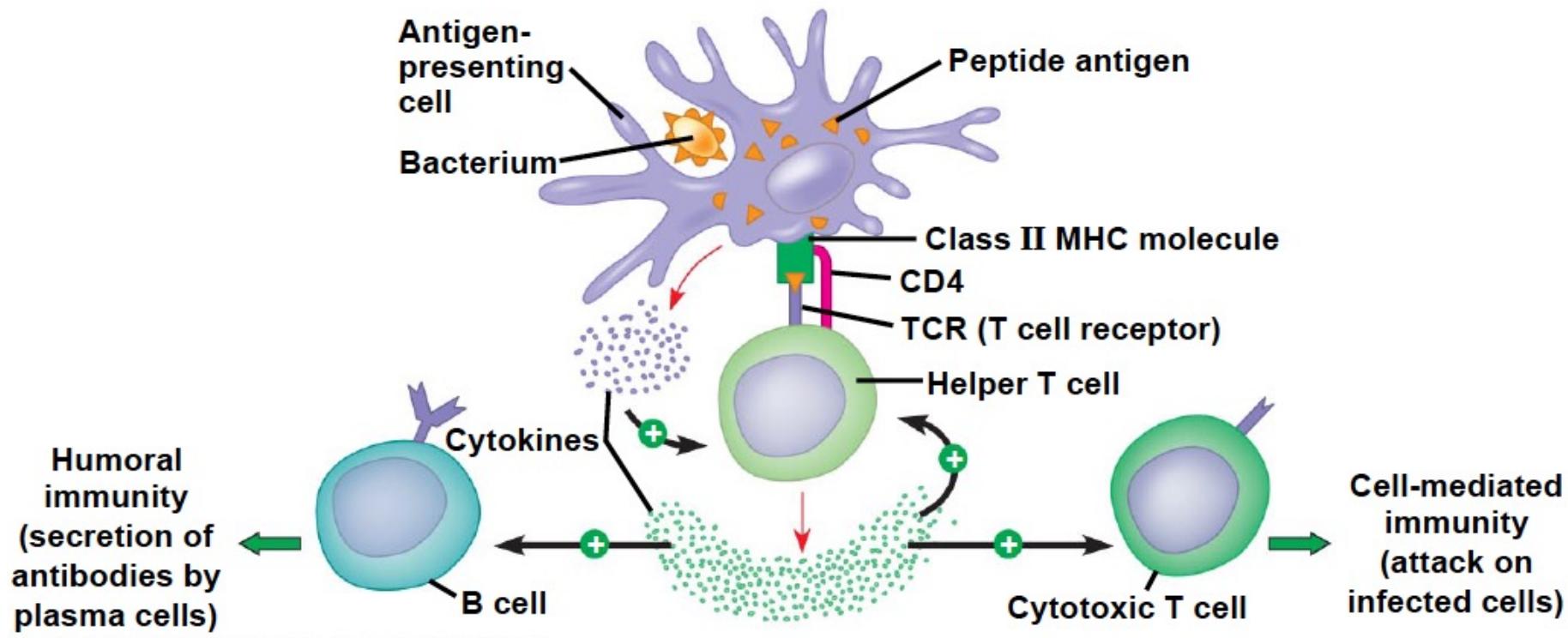
Le granzyme B clive le Bid en une forme tronquée, le tBid, qui libère le cytochrome c des mitochondries et déclenche ainsi une cascade de caspases conduisant à l'apoptose.

2. Les cellules T auxiliaires effectrices (cellules T CD4) aident à activer d'autres cellules du système immunitaire inné et adaptatif.



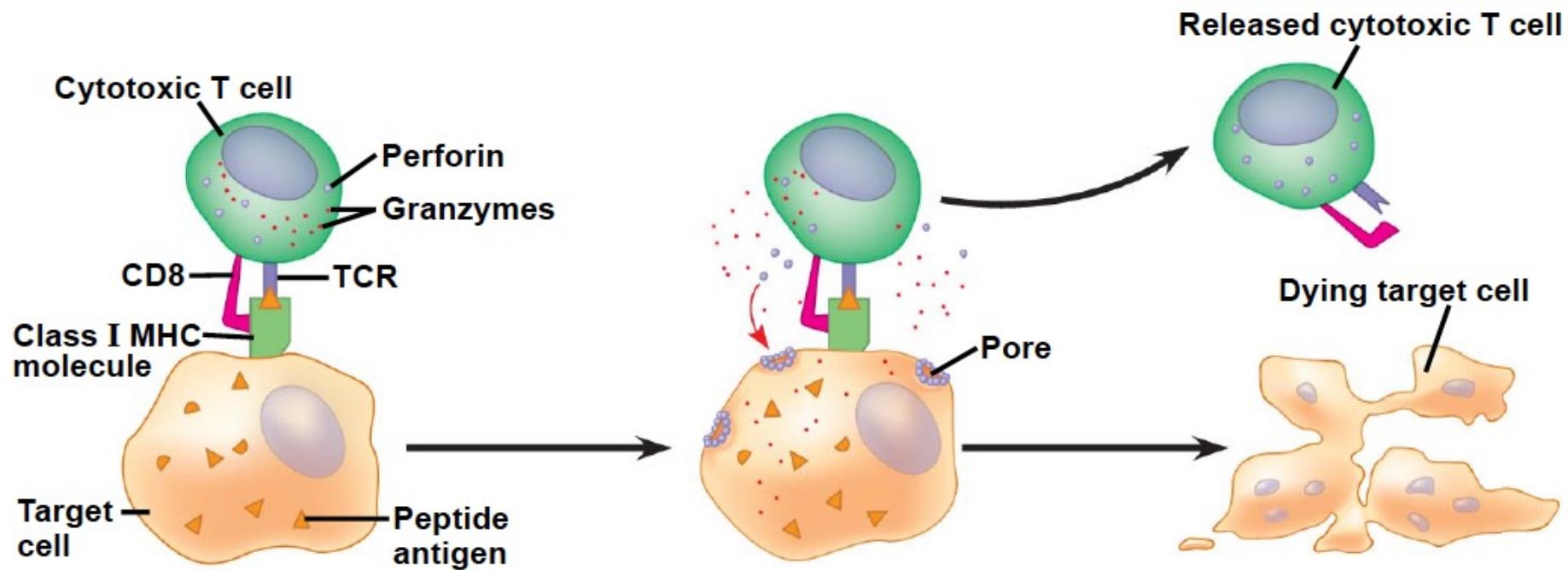


1- The central role of helper T cells in humoral and cell-mediated immune responses



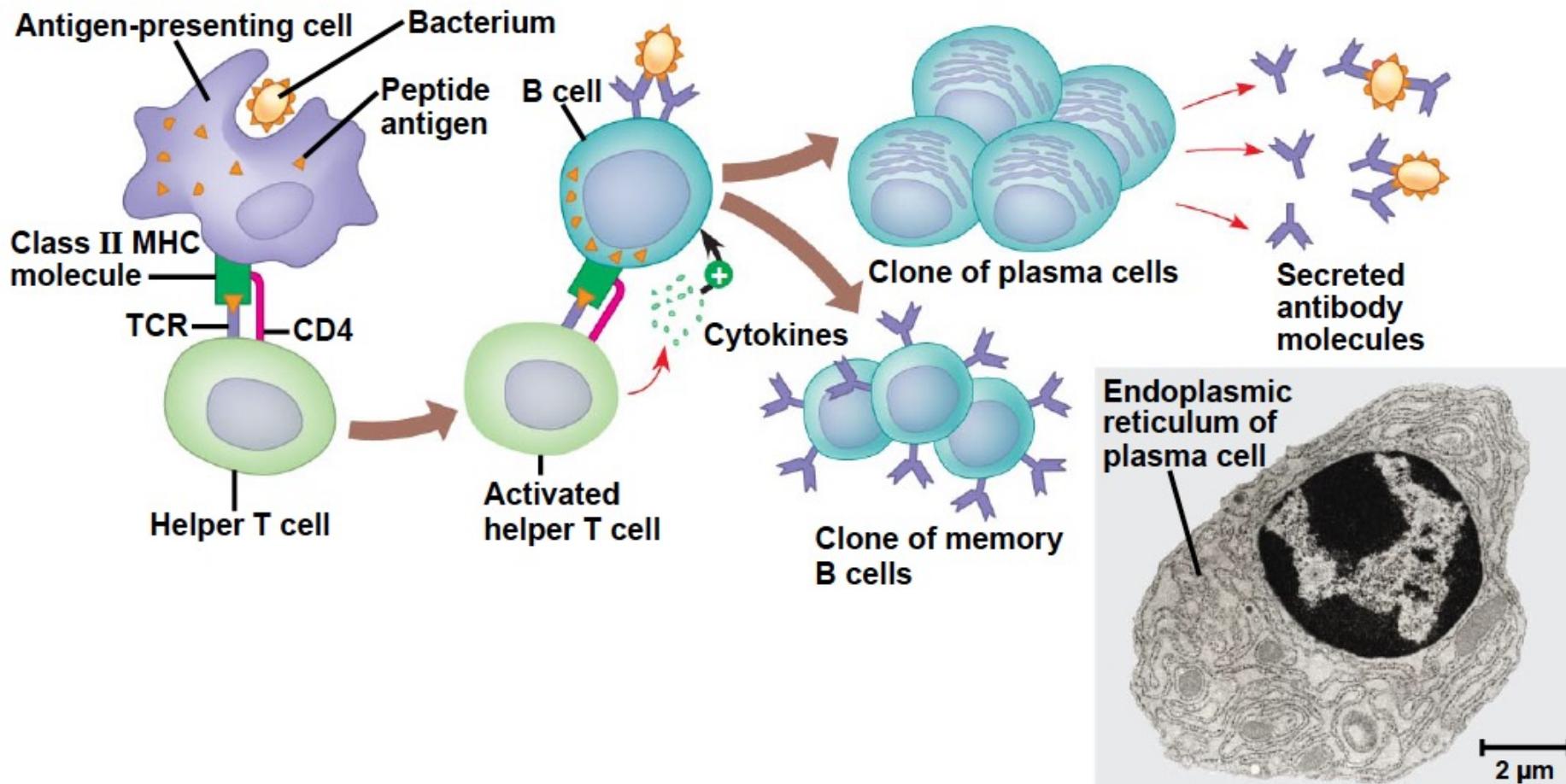
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

2- Cytotoxic T Cells: A Response to Infected Cells



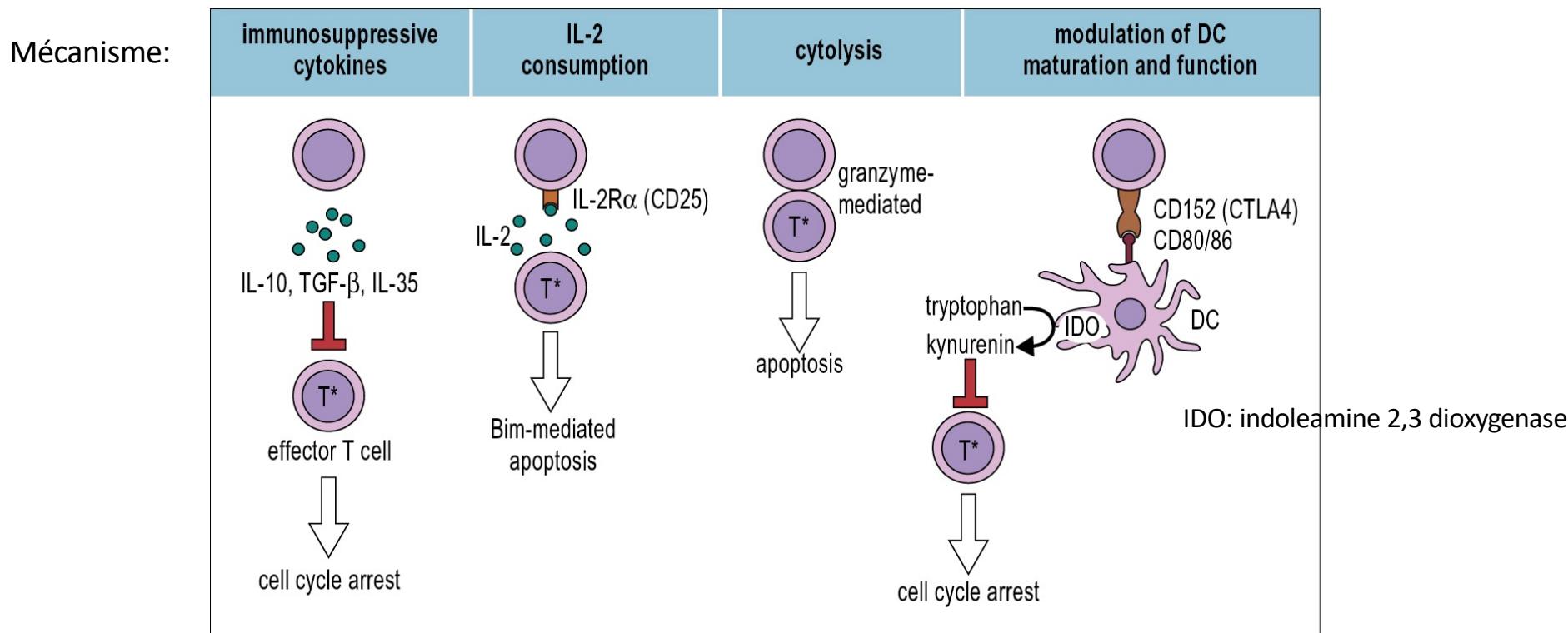
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

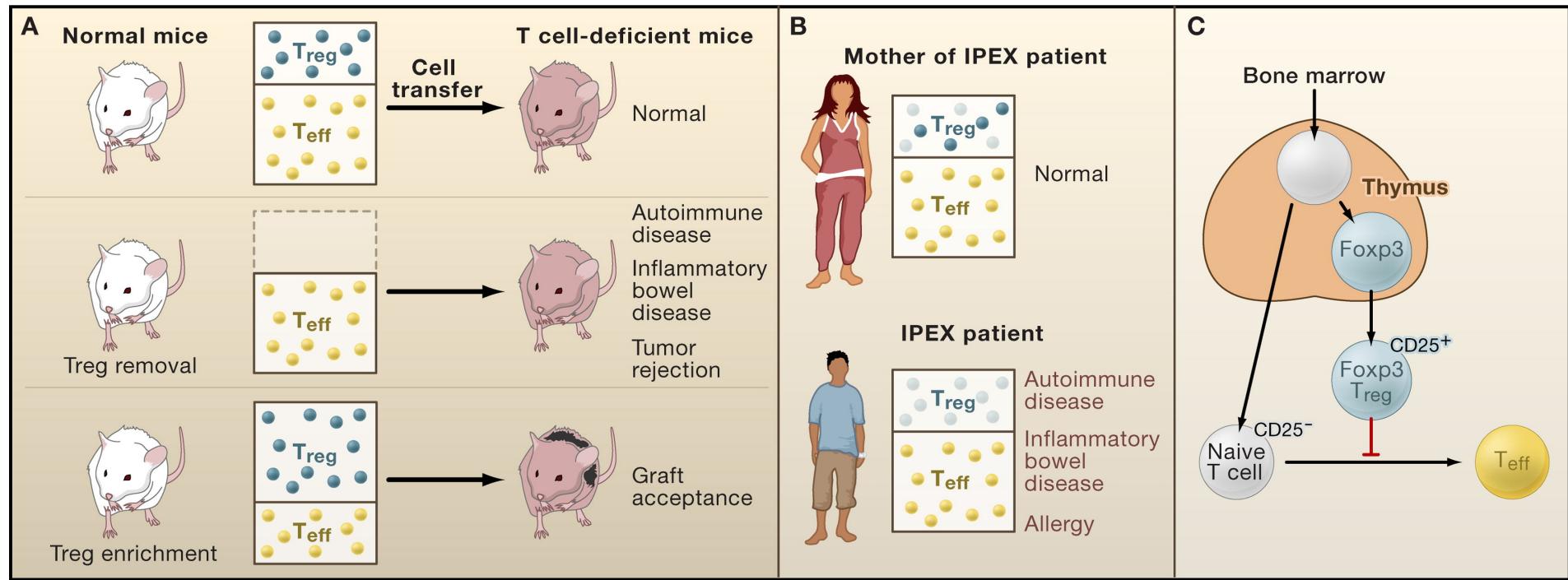
3- B cell activation in the humoral immune response



3. Les lymphocytes T régulateurs suppriment l'activité des autres lymphocytes T

- Tregs < 10% du total des cellules T
- Important pour l'auto-tolérance immunologique
- Supprime l'activité des cellules T auxiliaires et cytotoxiques auto-réactives.
- Empêche les réponses excessives des cellules T aux antigènes microbiens et aux infections chroniques.
- Empêche les réponses immunitaires adaptatives d'endommager les tissus de l'hôte.

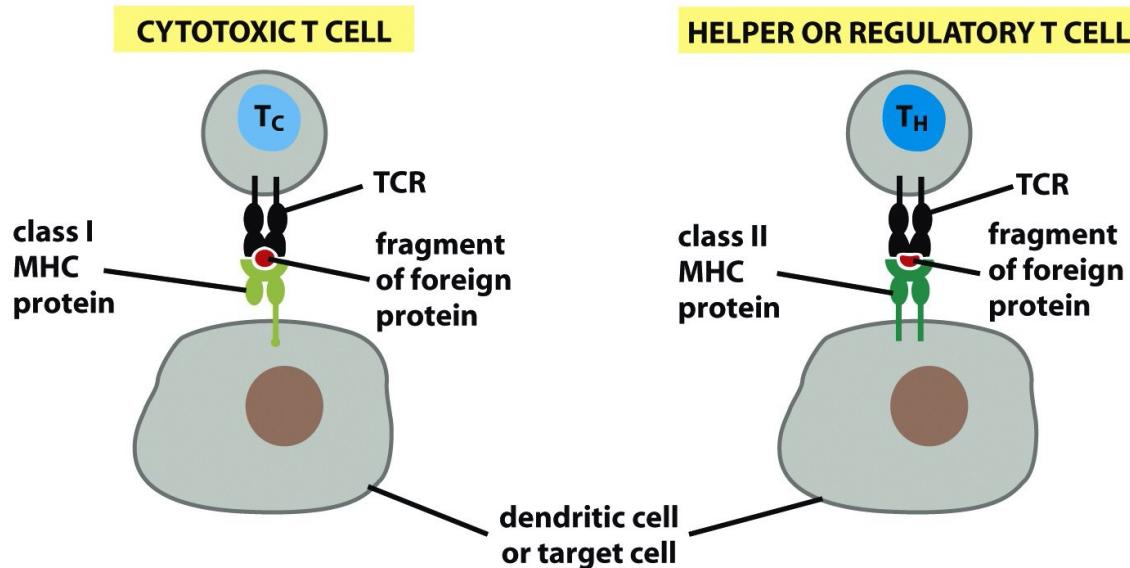




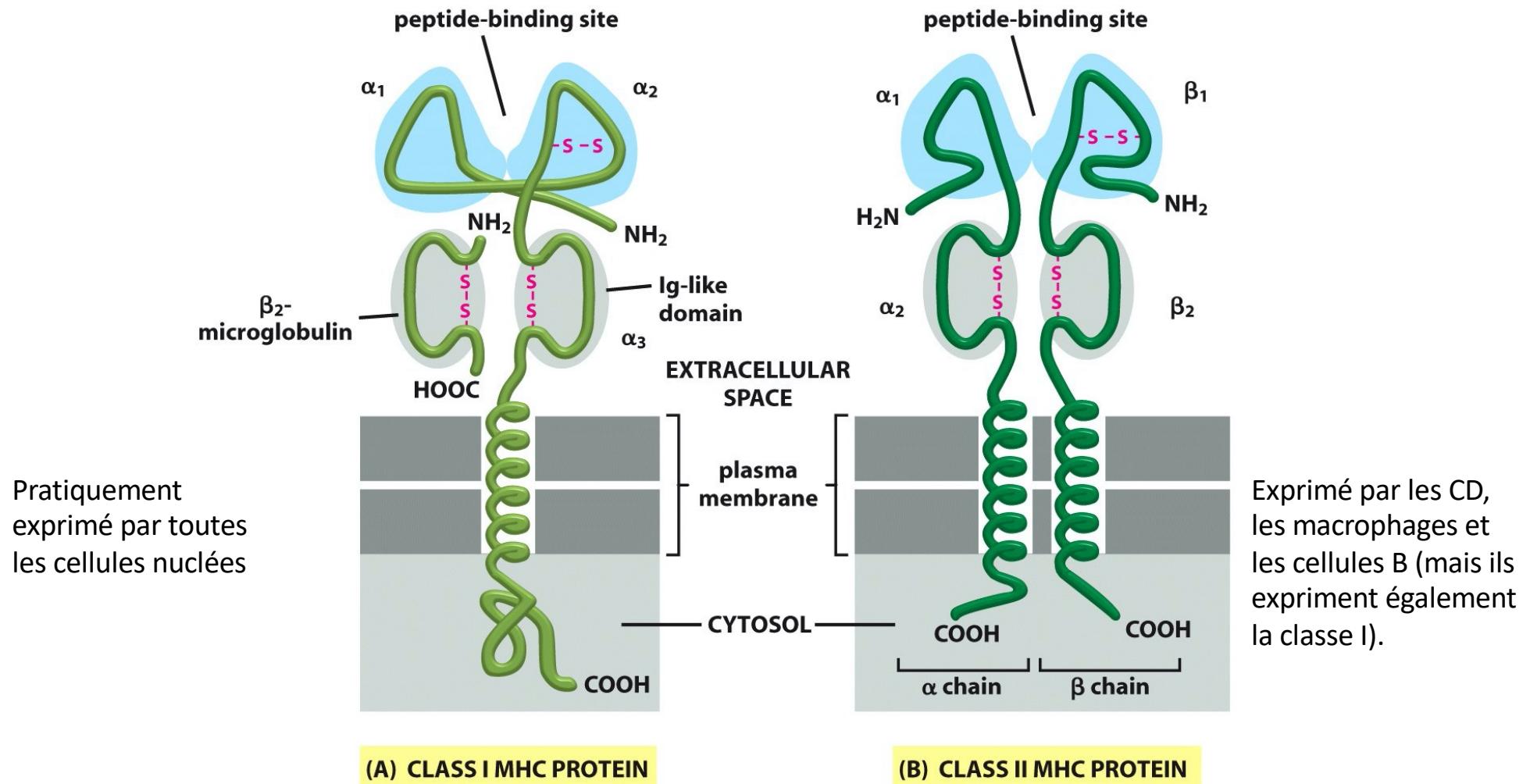
(A) Les suspensions de cellules T préparées à partir de souris normales peuvent être appauvries en cellules T régulatrices CD25 + CD4 + (Treg) et transférées à des souris syngéniques déficientes en cellules T (telles que des souris nues athymiques). Les souris receveuses développent spontanément une maladie auto-immune et une maladie intestinale inflammatoire et rejettent les cellules tumorales. En revanche, lorsque les Tregs CD25+CD4+ sont enrichis à partir de souris normales et transférés, les souris nude receveuses acceptent les greffes de peau allogéniques. (B) Les enfants de sexe masculin sont atteints d'**IPEX** (dérégulation immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, syndrome lié à l'X). Les mères portent des défauts hétérozygotes du gène *FOXP3* et ont soit un nombre réduit de Tregs normaux, soit une mosaïque de Tregs normaux et de Tregs fonctionnellement défectueux en raison de l'inactivation aléatoire du chromosome X. Les cercles bleus et jaunes indiquent les Tregs intacts et les lymphocytes T effecteurs (Teff), respectivement. Les cercles pointillés indiquent des Tregs dysfonctionnels (ou l'absence de Tregs). (C) Le thymus normal produit des Tregs naturels exprimant Foxp3. Les Tregs suppriment principalement le développement des lymphocytes T effecteurs à partir des lymphocytes T naïfs.

Les lymphocytes T reconnaissent les peptides étrangers liés aux protéines du CMH

- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité (le mot grec histo signifie tissu)
- Les protéines du CMH ont été identifiées dans les réactions de transplantation avant que leur fonction ne soit connue.
- Chaque individu possède au moins 12 gènes codant pour les protéines du CMH. Il est donc difficile d'apparier donneur et receveur pour une transplantation d'organe.
- Il existe deux grandes classes de protéines du CMH : Les protéines du CMH de classe I et de classe II.
- CMH de classe I : présente des peptides étrangers aux cellules T cytotoxiques (CD8).
- Classe II : présente les peptides étrangers aux cellules T auxiliaires (CD4) et régulatrices.
- Chez la souris : antigènes H-2 (antigènes d'histocompatibilité-2).
- Chez l'homme : antigènes HLA (antigènes associés-aux-leucocytes-humains car ils ont été mis en évidence pour la première fois sur les leucocytes (globules blancs)).

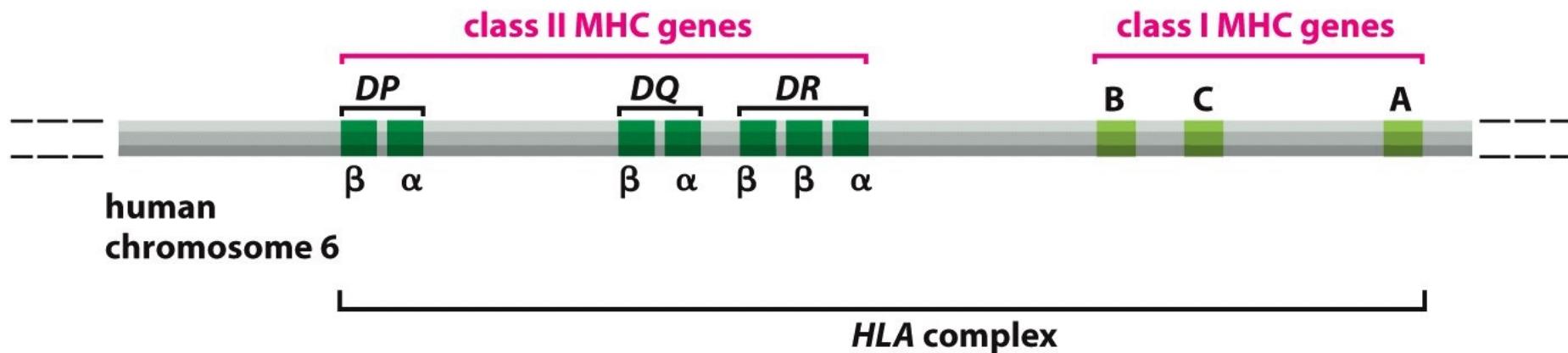


Les protéines du CMH de Classe I et Classe II sont des hétérodimères structurellement similaires



Les domaines entourés en bleu sont polymorphes et interagissent pour former un sillon qui se lie aux fragments peptidiques des protéines étrangères et les présente aux lymphocytes T.

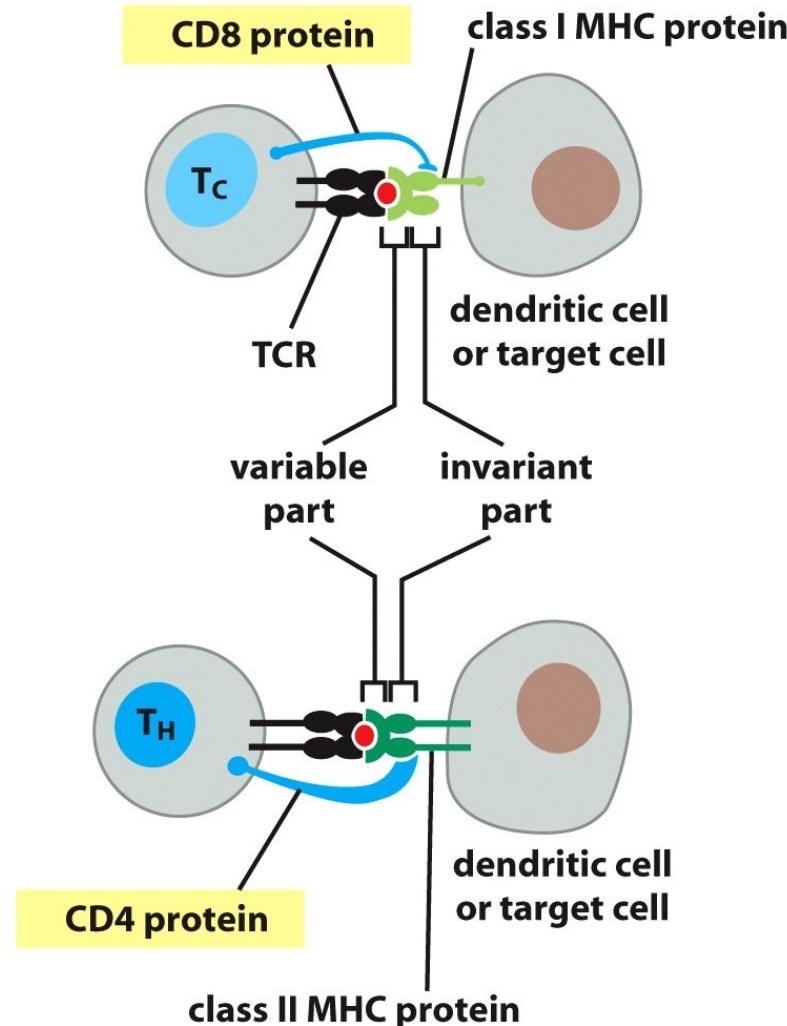
Schéma simplifié des gènes du CMH humain



- Les gènes présentés codent pour trois types de protéines du CMH de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C) et trois types de protéines du CMH de classe II (HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR).
- Un individu peut donc fabriquer 6 types de protéines CMH de classe I (trois codées par les gènes maternels et trois par les gènes paternels) et plus de 6 types de protéines CMH de classe II. Plus de 6 car il y a deux gènes DR β .

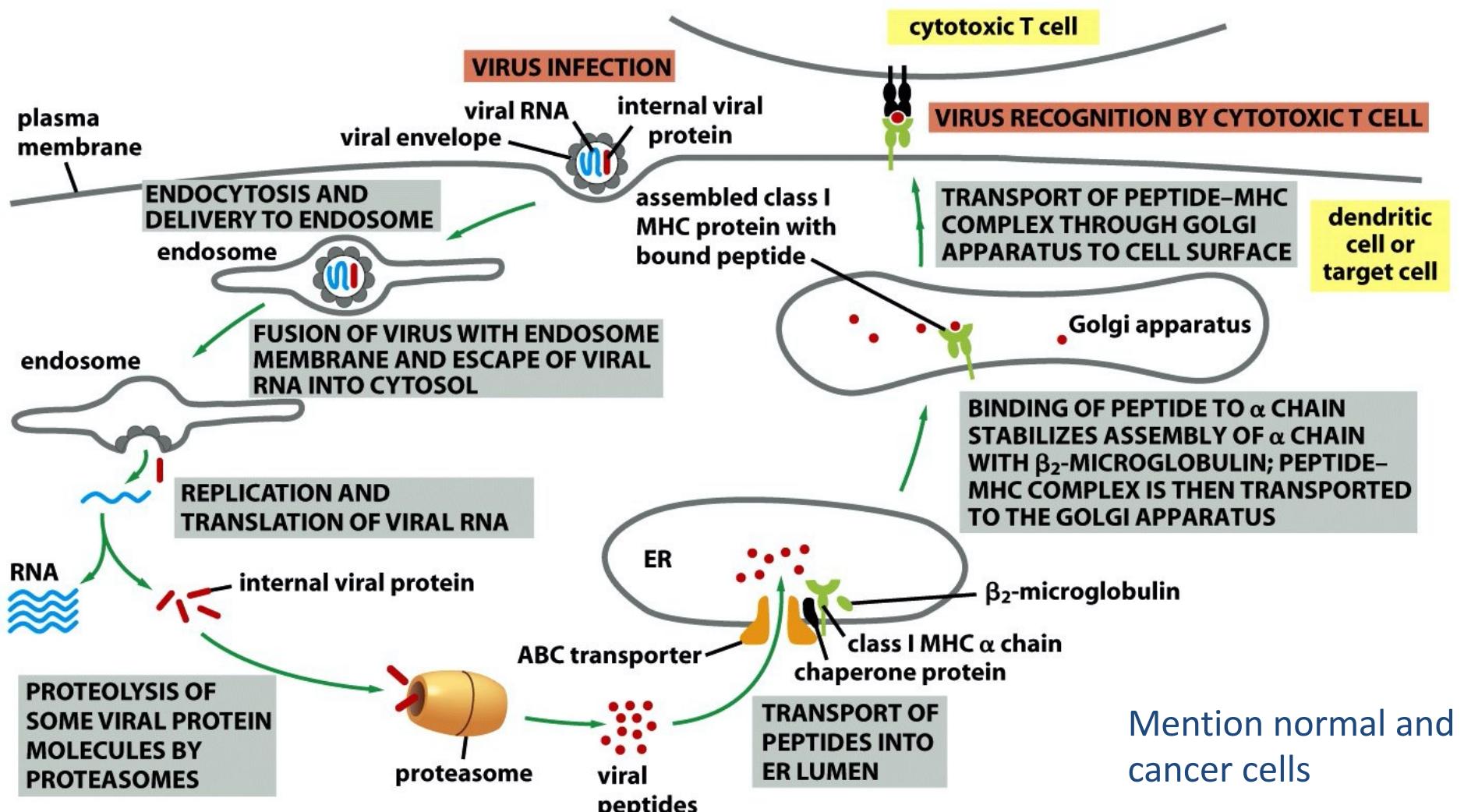
Les corécepteurs CD4 et CD8 se lient à des parties invariantes des protéines du CMH, ce qui aide les lymphocytes T à se concentrer sur des protéines particulières du CMH et donc sur des cellules cibles particulières.

- L'affinité des récepteurs des cellules T pour les complexes peptidiques du CMH sur une cellule présentatrice d'antigène ou une cellule cible est généralement trop faible en soi pour permettre une interaction fonctionnelle entre les deux cellules.
- Des récepteurs accessoires sont nécessaires pour stabiliser cette interaction.
- Les corécepteurs CD4 et CD8 aident à stabiliser et à guider les cellules T auxiliaires et cytotoxiques vers leurs cibles respectives.



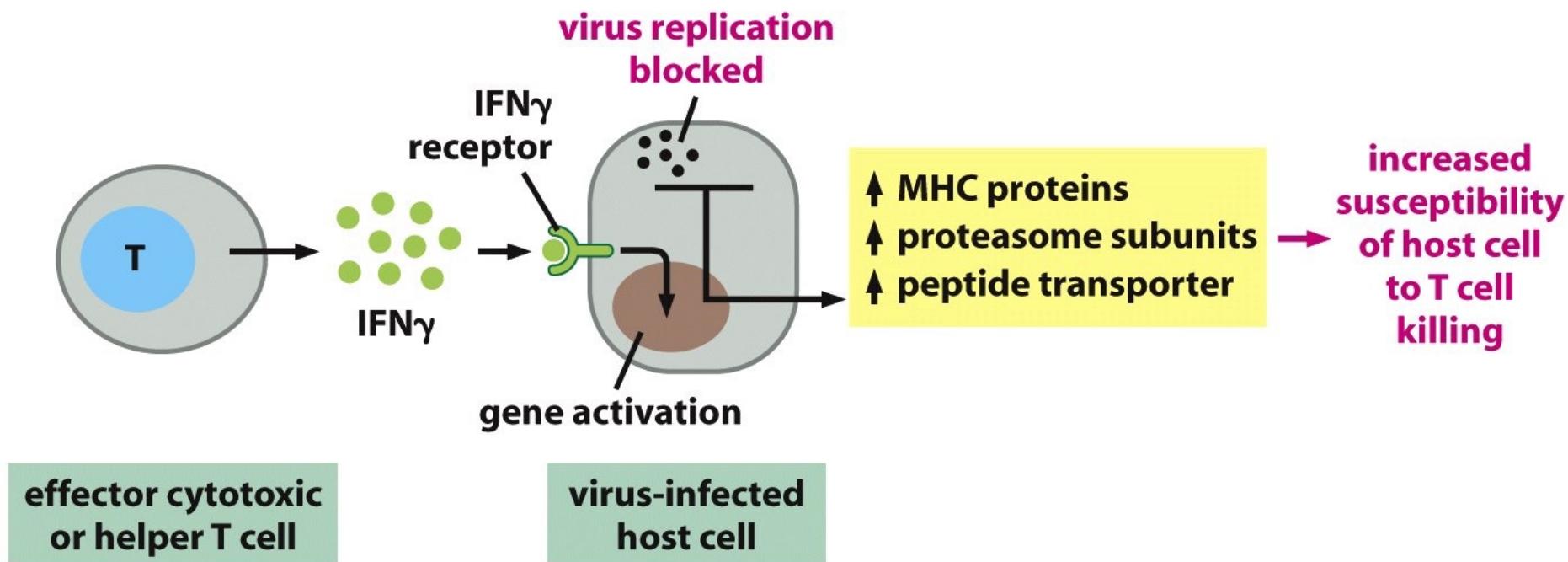
Mention HIV

Le traitement de la protéine virale pour la présentation aux cellules T cytotoxiques

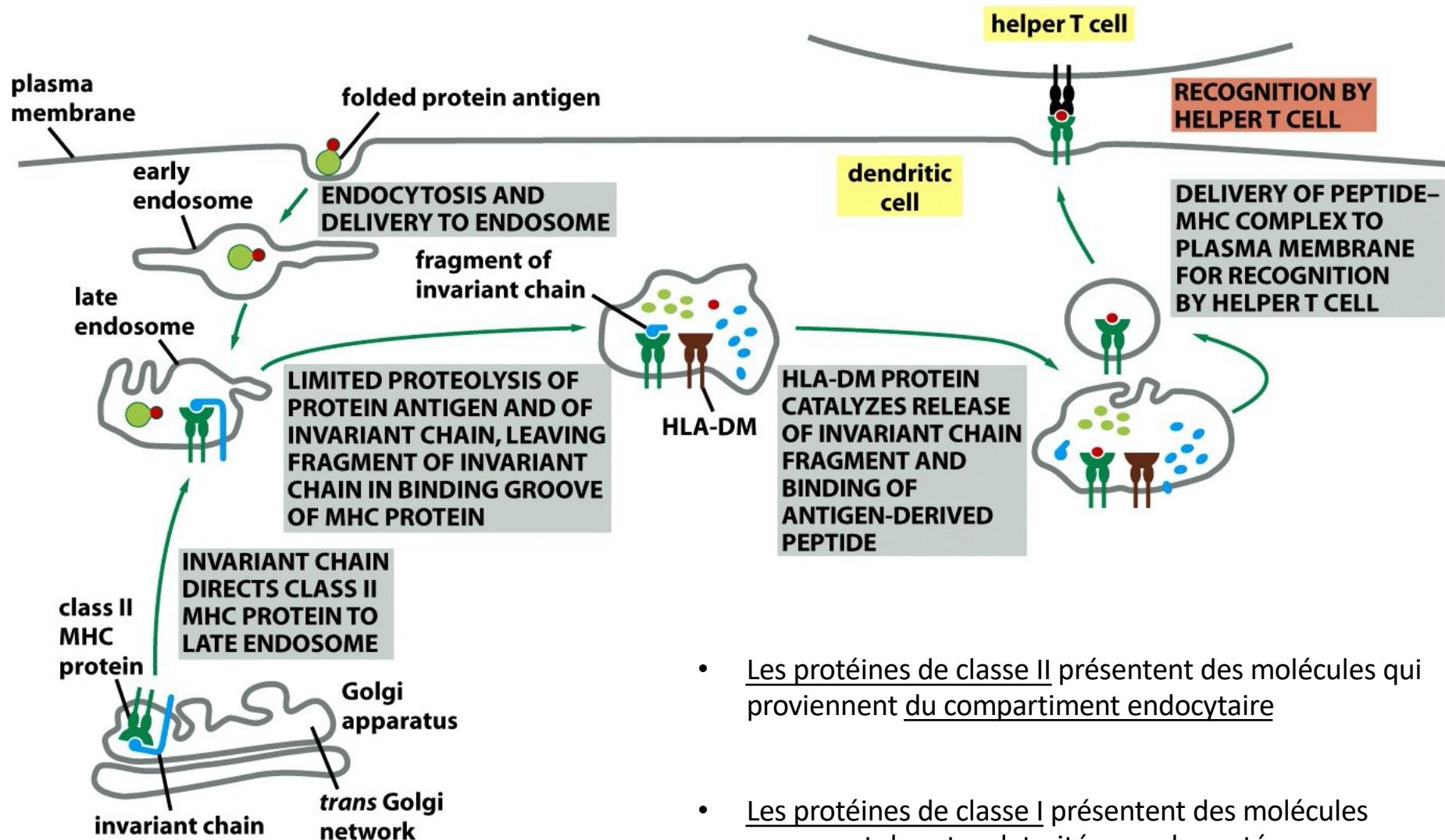


Seule une petite proportion des protéines virales synthétisées dans le cytosol est dégradée par le protéasome et ensuite transportée dans le lumen du RE. Les protéines chaperonnes présentes dans le lumen du RE facilitent le repliement et l'assemblage des protéines du CMH de classe I. L'assemblage des protéines de classe I et leur transport vers la surface cellulaire nécessitent la liaison d'un peptide.

Certains effets de l'interféron γ sur les cellules infectées par le virus: meilleure cible pour la destruction par les cellules T cytotoxiques effectrices

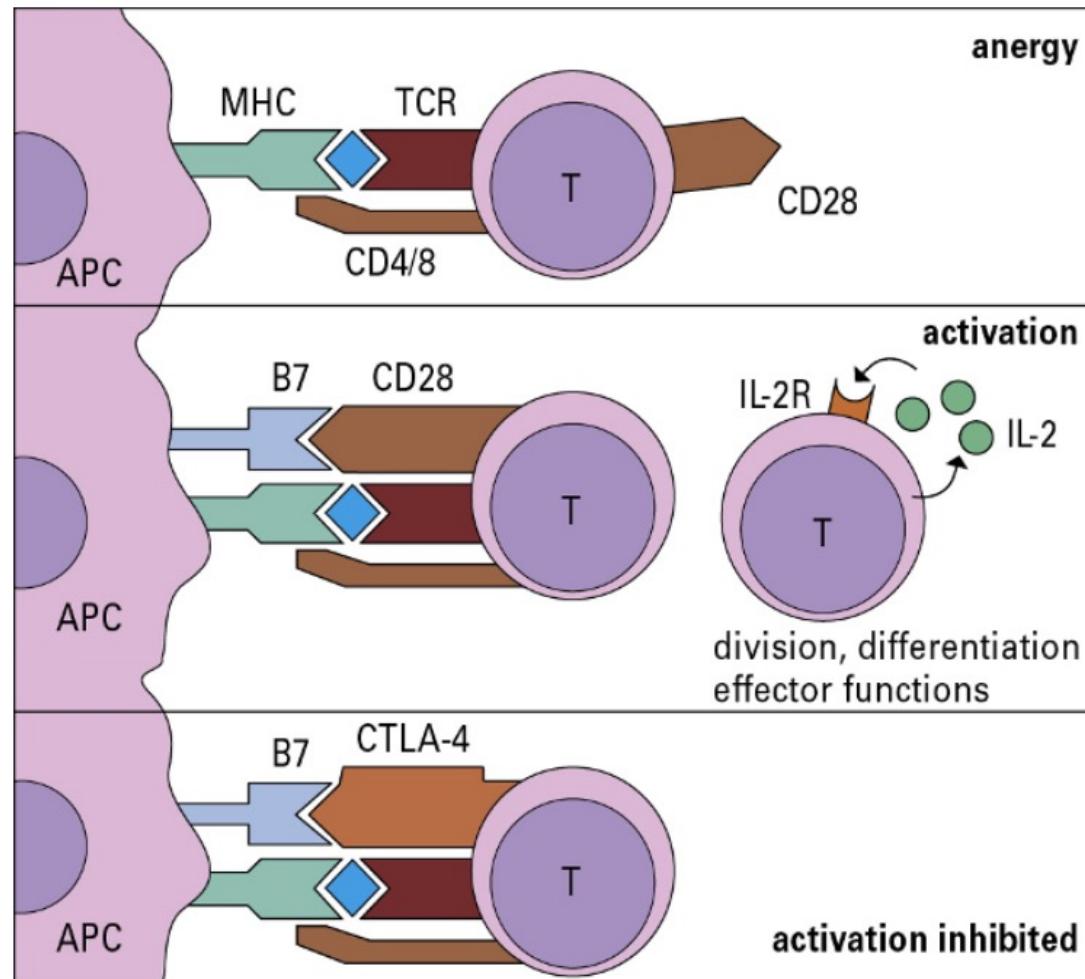


Traitemen^tt d'un antigène protéique extracellulaire par une cellule dendritique en vue de sa présentation à une cellule T auxiliaire.



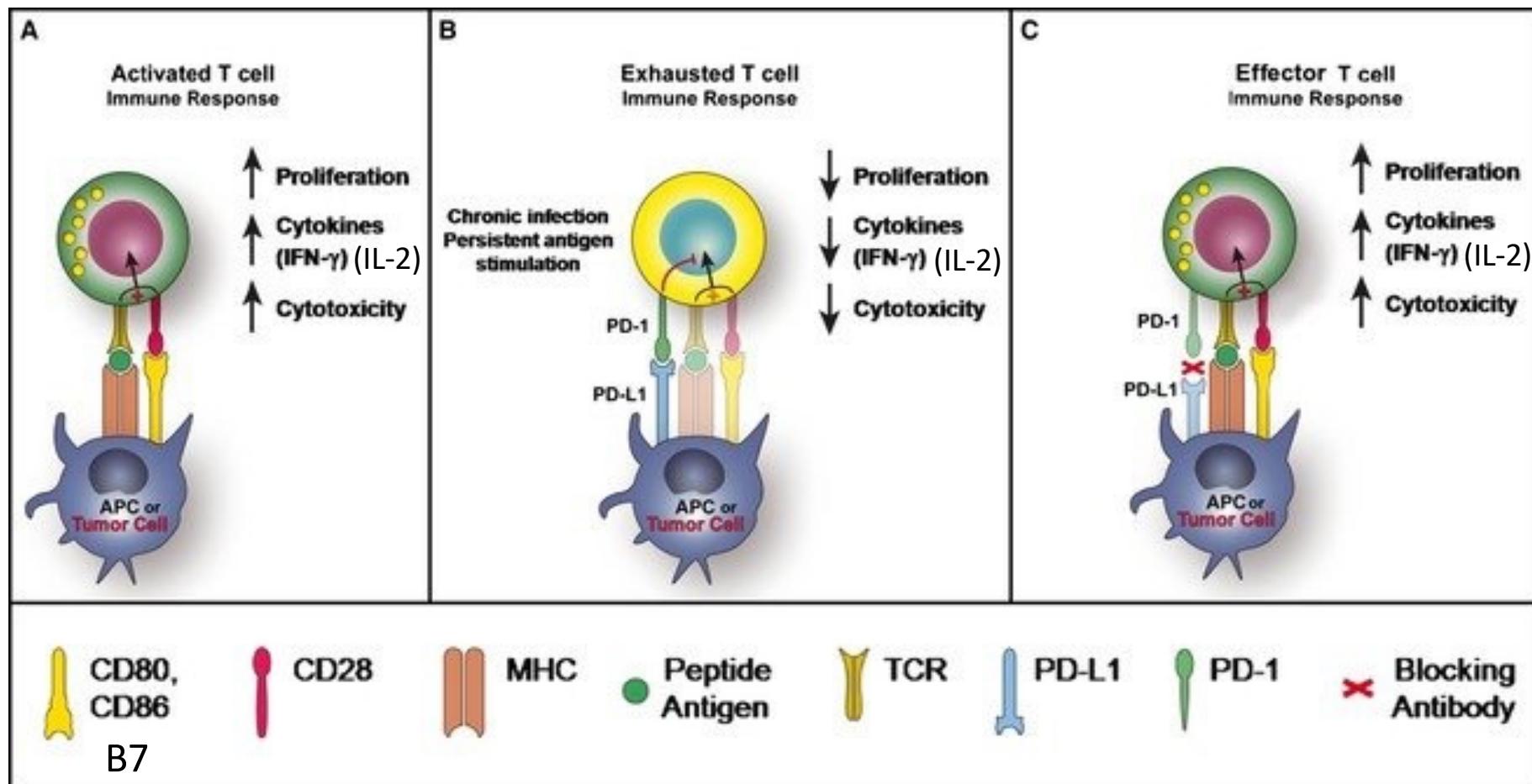
- Les protéines de classe II présentent des molécules qui proviennent du compartiment endocytaire
- Les protéines de classe I présentent des molécules provenant du cytosol, traitées par le protéasome.

L'activation des cellules T est contrôlée par un feedback négatif, par exemple CTLA4

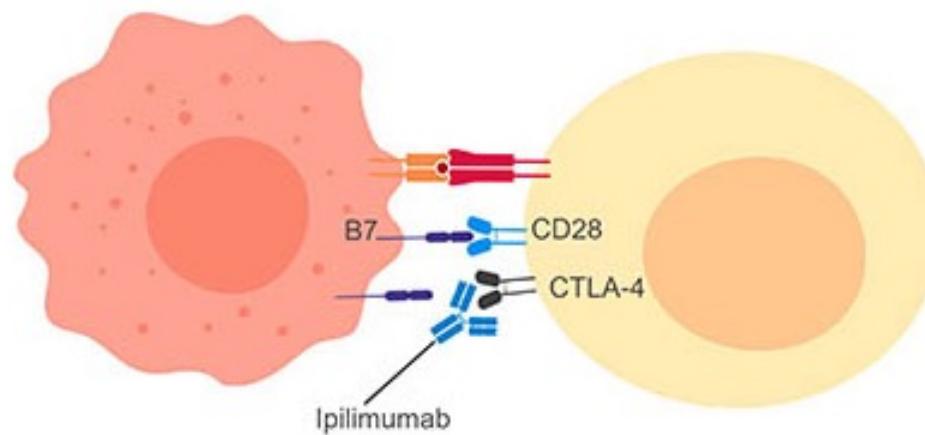
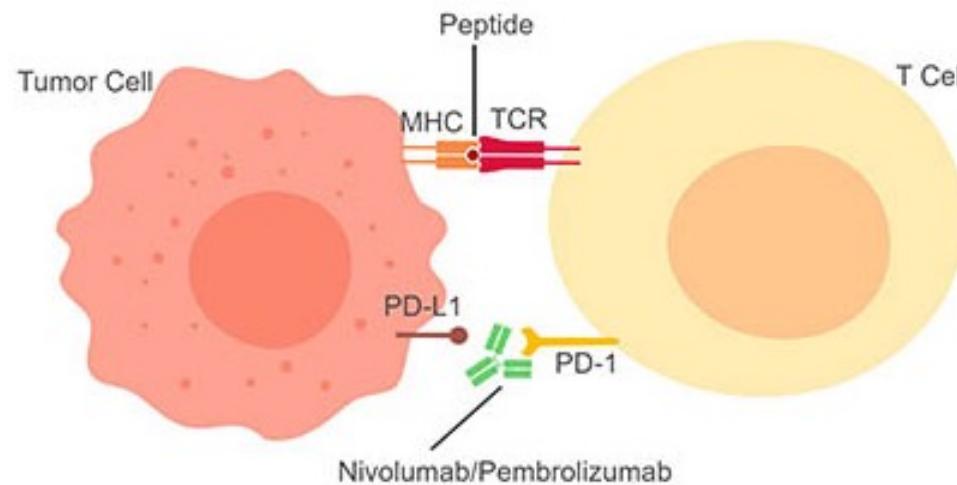


- Une double signalisation est nécessaire pour une activation complète des cellules T
- CTLA4 est régulé à la hausse après que les cellules T ont été activées. Si ces cellules T rencontrent B7, l'activation est inhibée.

L'activation des cellules T est contrôlée par un feedback négatif, par exemple PD-1



L'immunothérapie est basée sur des anticorps inhibiteurs qui bloquent les corécepteurs inhibiteurs des cellules T. Ceux-ci servent normalement de points de contrôle (mécanisme de feedback négatif).



La tolérance immunologique garantit que les auto-antigènes ne sont pas attaqués

Problème: Le système immunitaire adaptatif doit répondre à un nombre presque illimité de macromolécules étrangères, tout en évitant de répondre au grand nombre de molécules de l'organisme hôte lui-même.

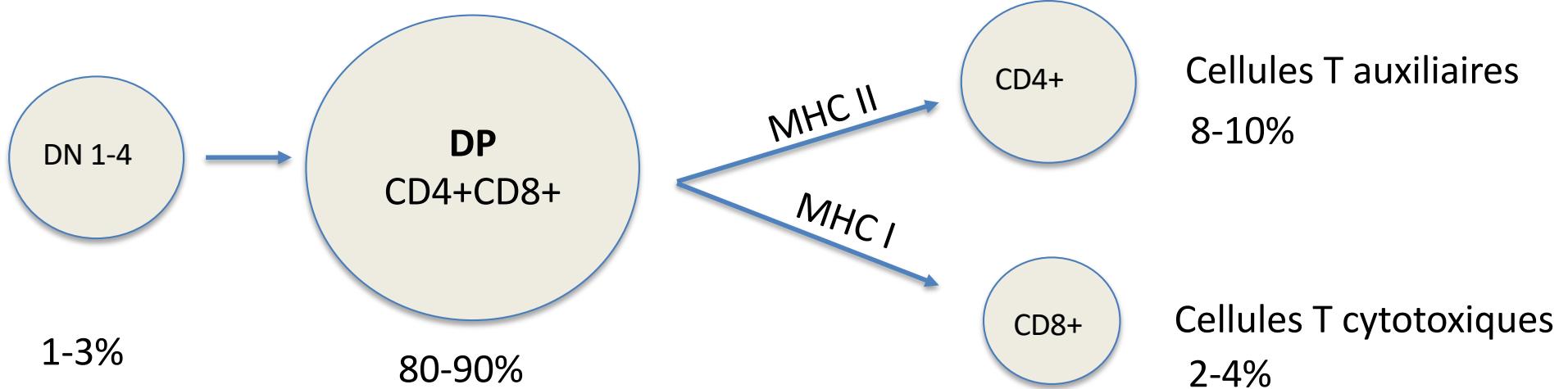
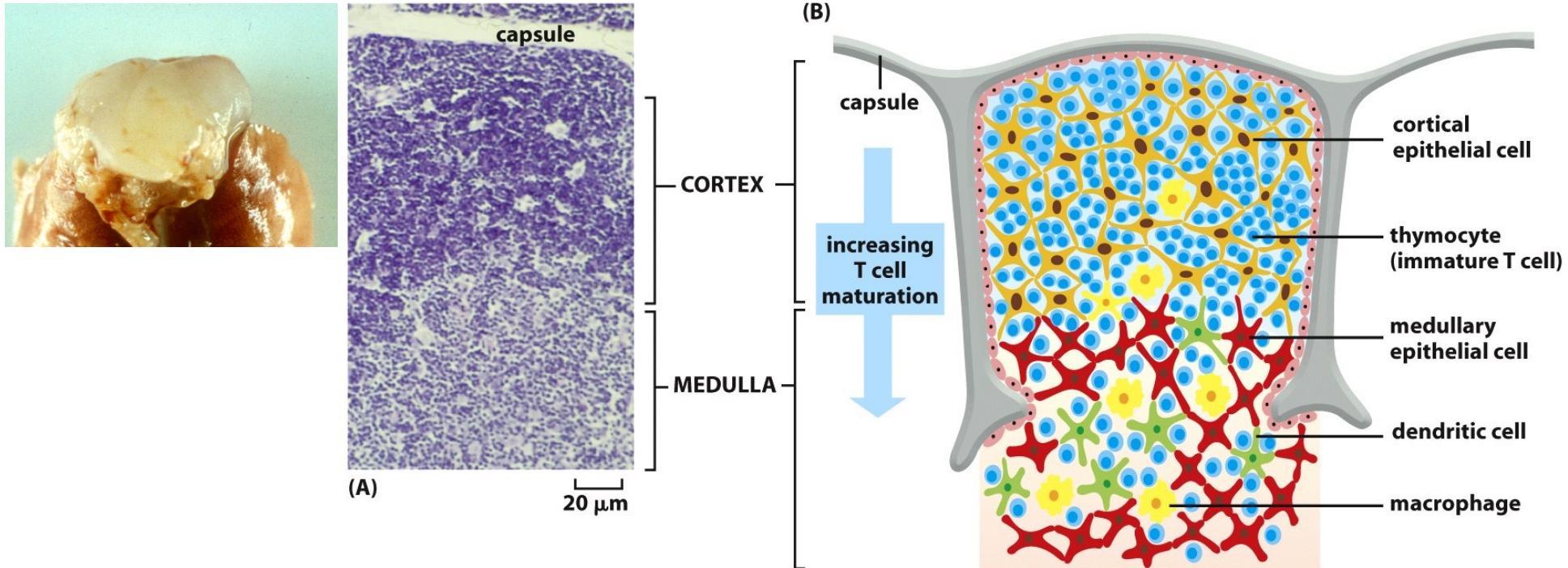
Comment cela est-il possible ?

10^{12} BCR and TCR sont générés par réarrangement de gène pour être prêts à lutter contre n'importe quel antigène (pathogène).

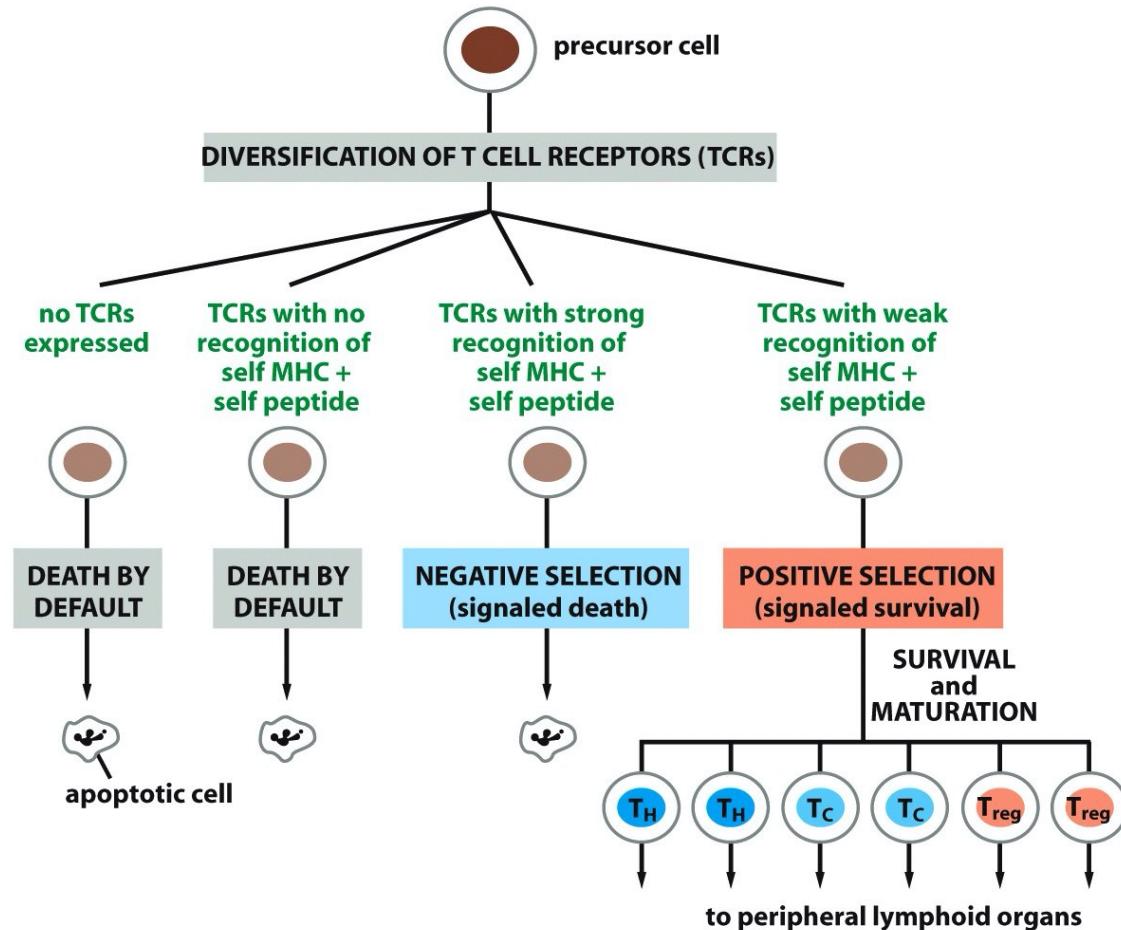
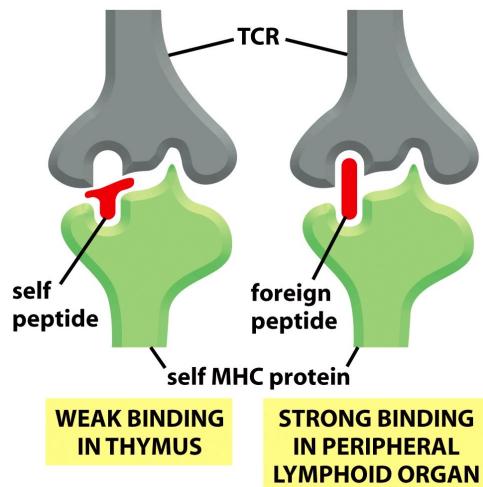
Mécanisme de tolérance central et périphérique

La tolérance immunologique est principalement induite au cours du développement

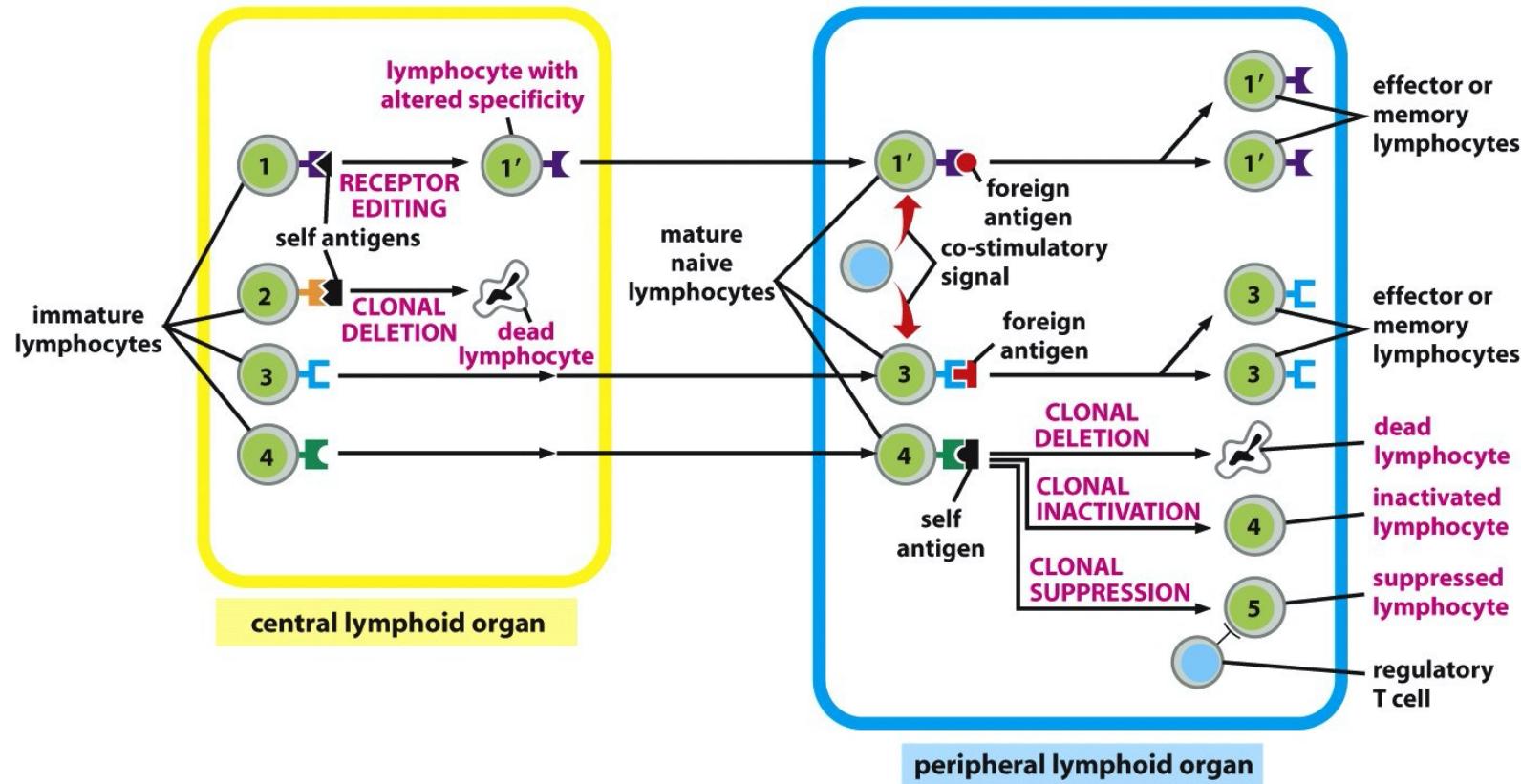
Les cellules T potentiellement utiles sont sélectionnées positivement dans le thymus



La plupart des cellules T cytotoxiques et auxiliaires en développement qui pourraient être activées par des complexes auto-peptide-CMH sont éliminées dans le thymus.



Mécanismes de la tolérance immunologique aux auto-antigènes

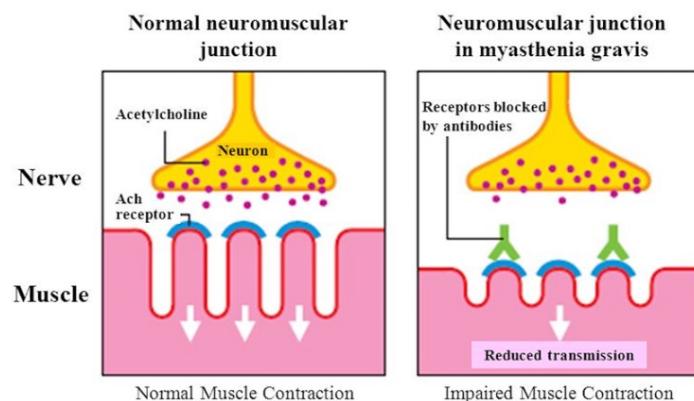


1. Dans le cas de l'édition des récepteurs, les lymphocytes en développement (principalement les cellules B) qui reconnaissent leur propres molécules (lymphocytes auto-réactifs) modifient leurs récepteurs antigéniques afin de ne plus reconnaître les auto-antigènes.
2. Dans la suppression clonale, les lymphocytes auto-réactifs meurent par apoptose lorsqu'ils fixent leur propre antigène (cellules T en développement dans le thymus).
3. Dans le cas de l'inactivation clonale (anergie clonale), les lymphocytes auto-réactifs deviennent fonctionnellement inactifs lorsqu'ils rencontrent un antigène du soi.
4. Dans la suppression clonale, les cellules T régulatrices suppriment l'activité des lymphocytes auto-réactifs.

Si les mécanismes de tolérance s'effondrent : Maladie auto-immune

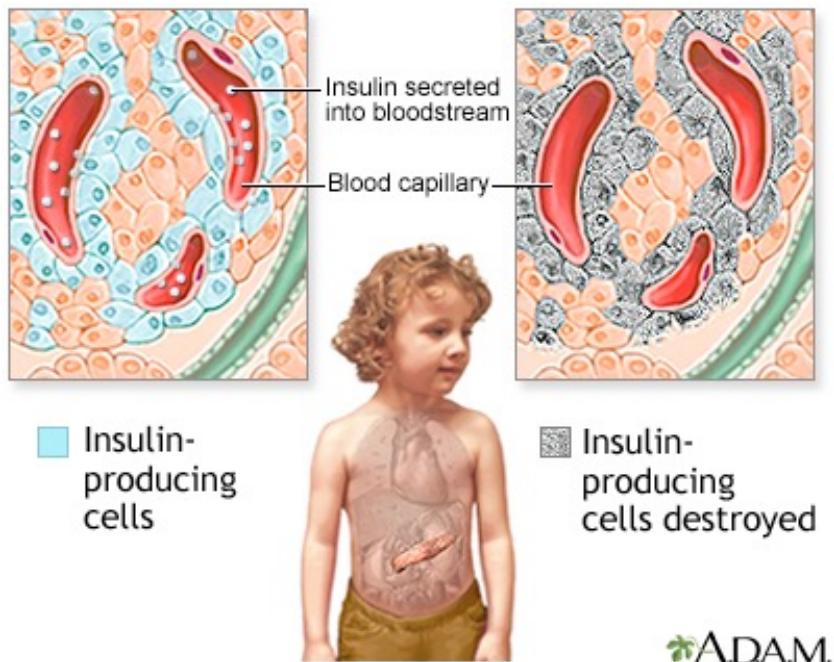
- **Myasthénie:** les personnes atteintes fabriquent des anticorps contre les récepteurs d'acétylcholine présents sur leurs propres cellules musculaires squelettiques. Ces anticorps interfèrent avec le fonctionnement normal des récepteurs, de sorte que les patients deviennent faibles et peuvent mourir parce qu'ils ne peuvent pas respirer.

La jonction neuro-musculaire



Si les mécanismes de tolérance s'effondrent : Maladie autoimmune

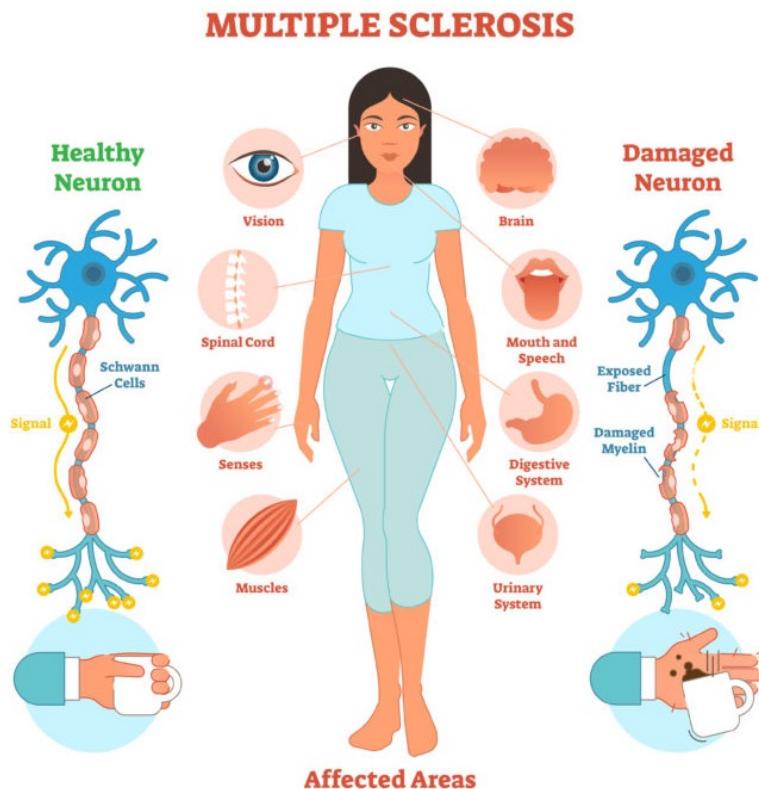
- **Diabète de type I chez l'enfant:** Une réaction immunitaire contre les cellules sécrétrices d'insuline du pancréas tue ces cellules (cellules β productrices d'insuline dans les îlots de Langerhans), ce qui entraîne une grave carence en insuline.



ADAM.

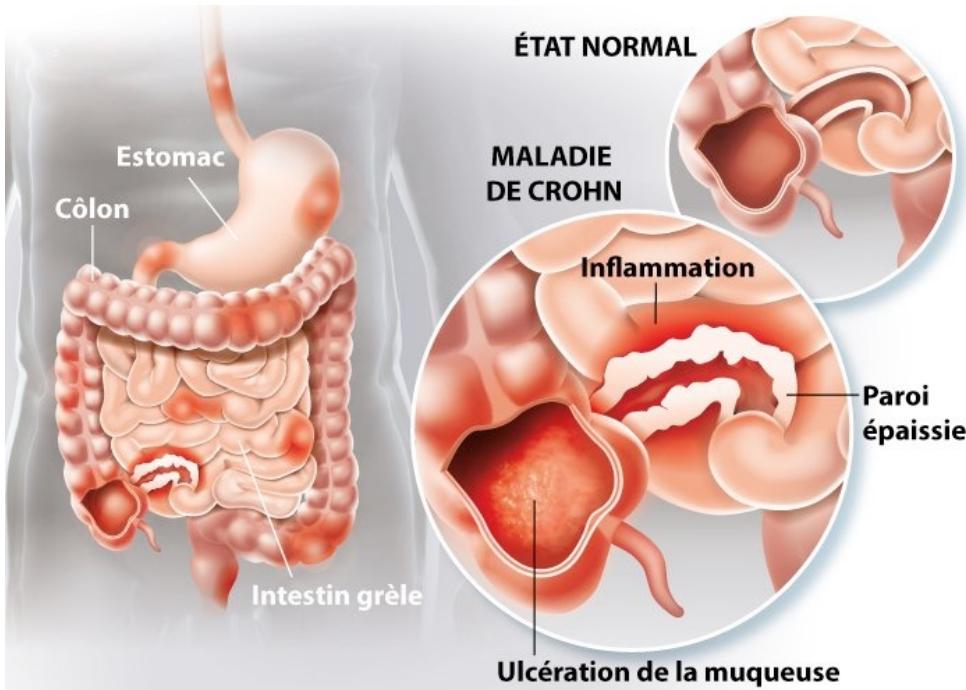
Si les mécanismes de tolérance s'effondrent : Maladie auto-immune

- **La sclérose en plaques:** Le système immunitaire attaque les cellules nerveuses, provoquant des symptômes qui peuvent inclure la douleur, la cécité, la faiblesse, une mauvaise coordination et des spasmes musculaires.



Si les mécanismes de tolérance s'effondrent : Maladie auto-immune

- **Maladie inflammatoire chronique de l'intestin:** Le système immunitaire attaque la muqueuse des intestins, provoquant des épisodes de diarrhée, des saignements rectaux, des selles urgentes, des douleurs abdominales, une diminution et une perte de poids. La colite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont les deux principales formes de MICI.



La Fièvre

- Plusieurs types de cellules immunitaires du système inné sont impliqués dans la fièvre. Les cytokines (IL-1 et d'autres) sont produites par des cellules immunocompétentes dans les tissus agressés lors d'une infection. Les cellules de défense combattent l'agent pathogène et libèrent des molécules appelées cytokines qui vont stimuler **l'hypothalamus**, le thermomètre de notre corps, ce qui a pour effet d'augmenter la température corporelle.