

Introduction au système immunitaire

Cours 2

Comment les cellules et les organismes
se défendent

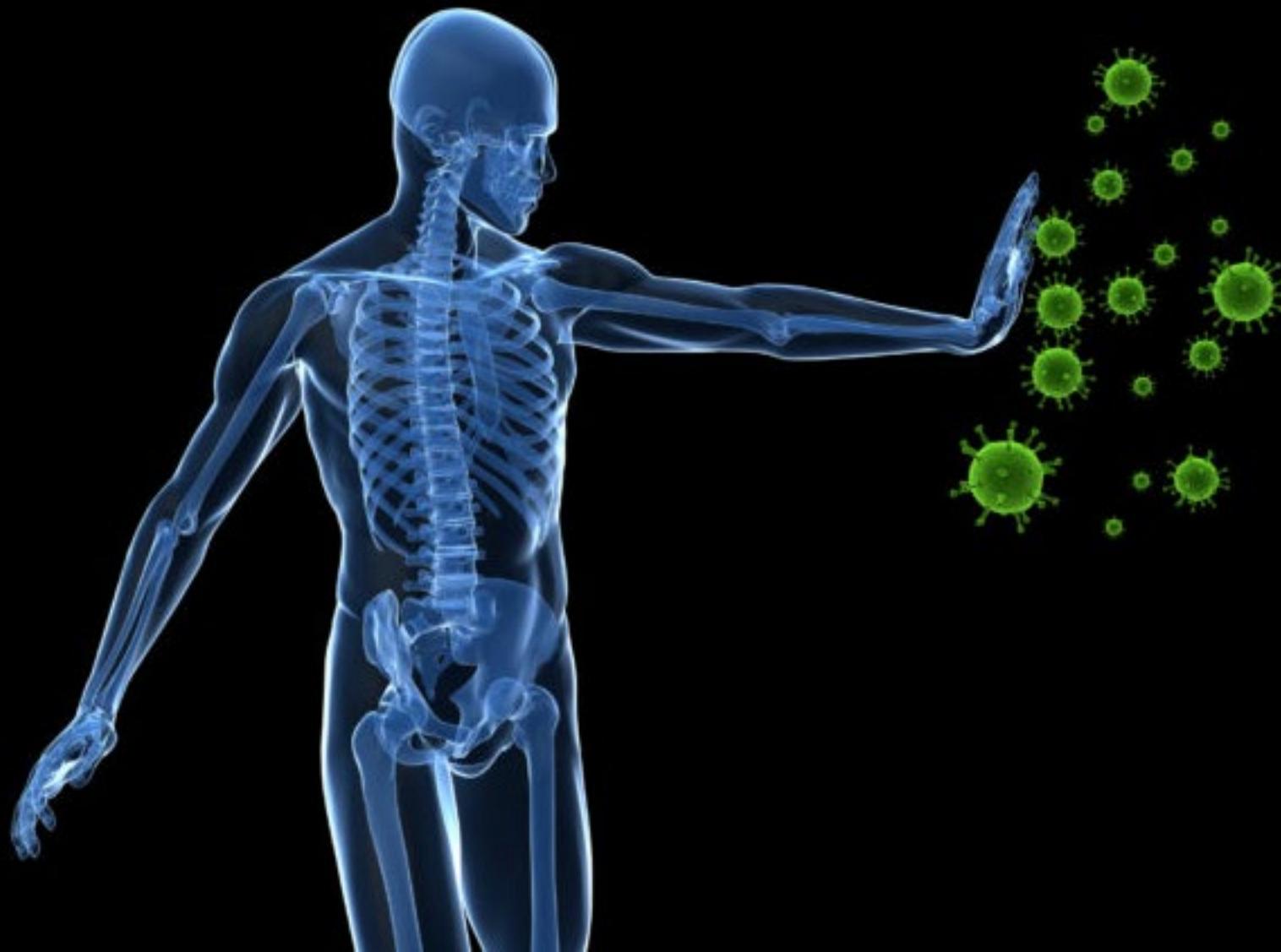
Prof. Freddy Radtke, ISREC, SV, EPFL (SV2534)

E-mail: Freddy.Radtke@epfl.ch

Plan

- Les bactéries et leur système de défense
 - Enzymes de restriction
 - CRISPR-Cas
- Le système immunitaire des vertébrés
 - Barrières physiques
 - Système immunitaire inné
 - Système immunitaire adaptatif
 - Vaccin

Le Système Immunitaire



Plan

- Le système immunitaire des vertébrés
 - Barrières physiques
 - Système immunitaire inné

Introduction au Système Immunitaire

L'immunité est définie comme la résistance à une maladie, en particulier aux maladies infectieuses. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui permettent une résistance aux infections est appelé le **système immunitaire**.

Role of the immune system	Implications
Defense against infections	Deficient immunity results in increased susceptibility to infections; exemplified by AIDS Vaccination boosts immune defenses and protects against infections
The immune system recognizes and responds to tissue grafts and newly introduced proteins	Immune responses are barriers to transplantation and gene therapy
Defense against tumors	Potential for immunotherapy of cancer

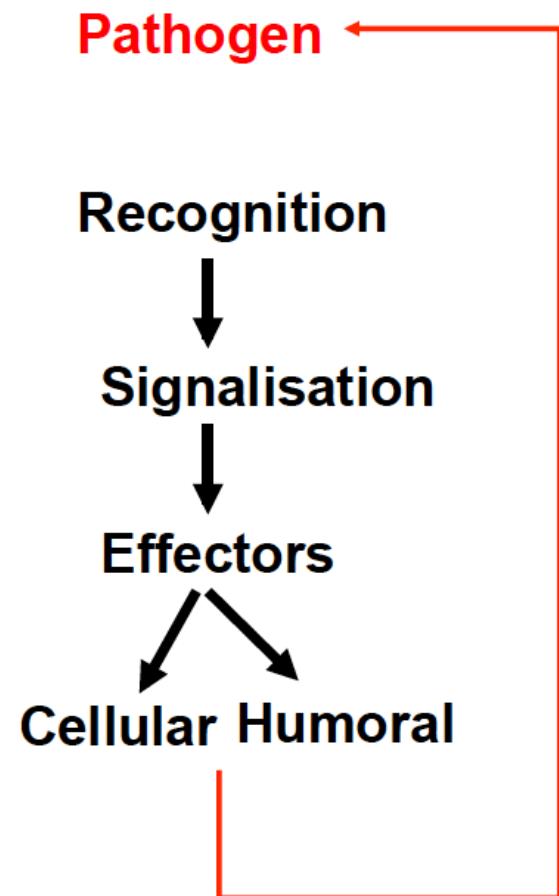
Introduction au Système Immunitaire

An immune system requires

- efficient recognition mechanism (infectious non-self)
- targeted effector mechanisms

Immune disorders include:

- immune deficiencies
- auto-immune diseases/allergies



Le système immunitaire est comparable à un château avec des soldats qui protègent le château contre les envahisseurs



Défense contre l'infection

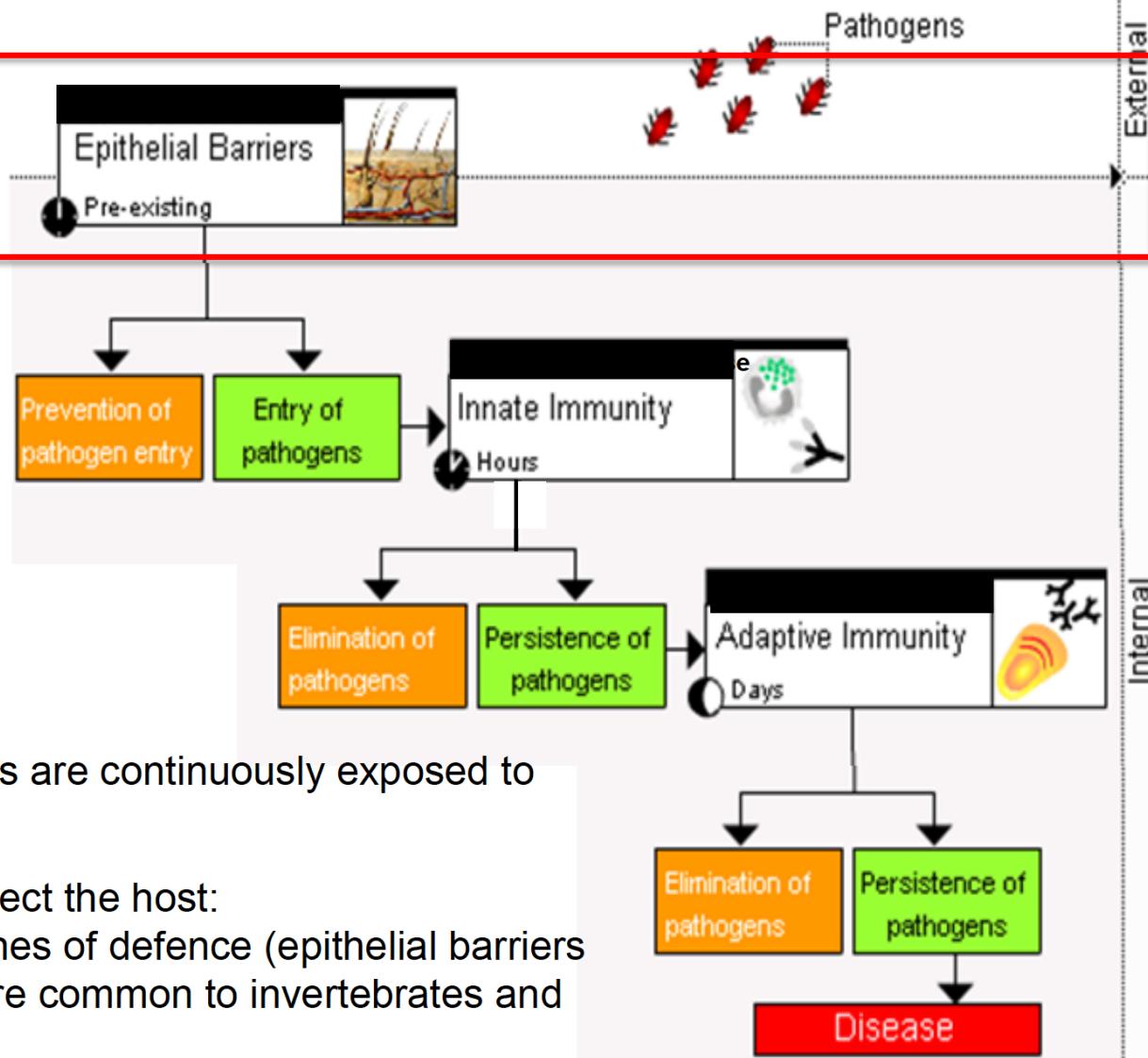
Three lines of defence

Epithelial barrier

Innate immunity

Adaptive immunity

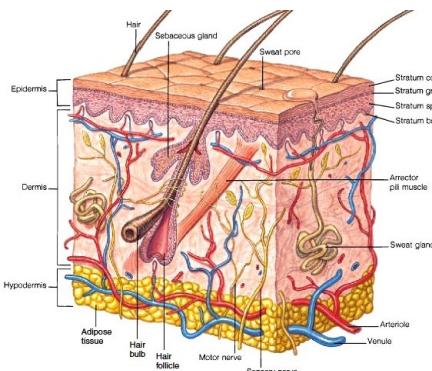
- ❑ Invertebrates & vertebrates are continuously exposed to microbes
 - ❑ Defence mechanisms protect the host:
 - the first and second lines of defence (epithelial barriers and innate immunity are common to invertebrates and vertebrates)
 - the third line (adaptive immunity) is specific to vertebrates



Barrières physiques et chimiques

Salive

Enzymes antibactériennes

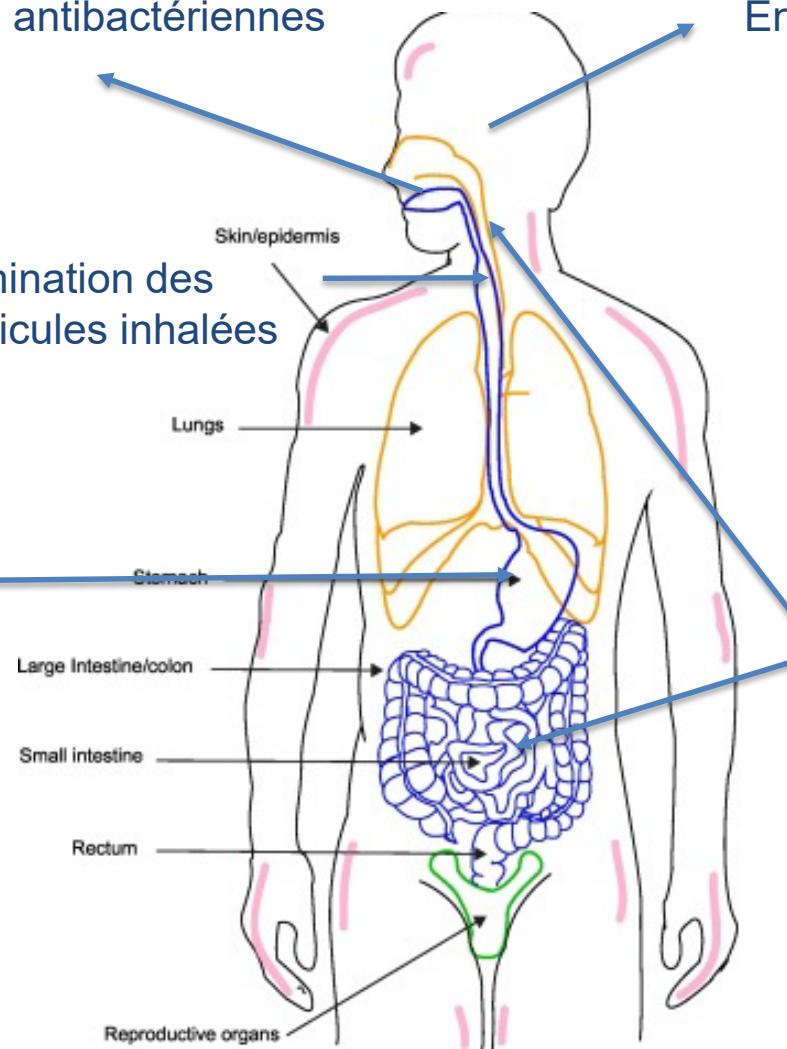


Larmes

Enzymes antibactériennes

Cils

Elimination des particules inhalées



Estomac

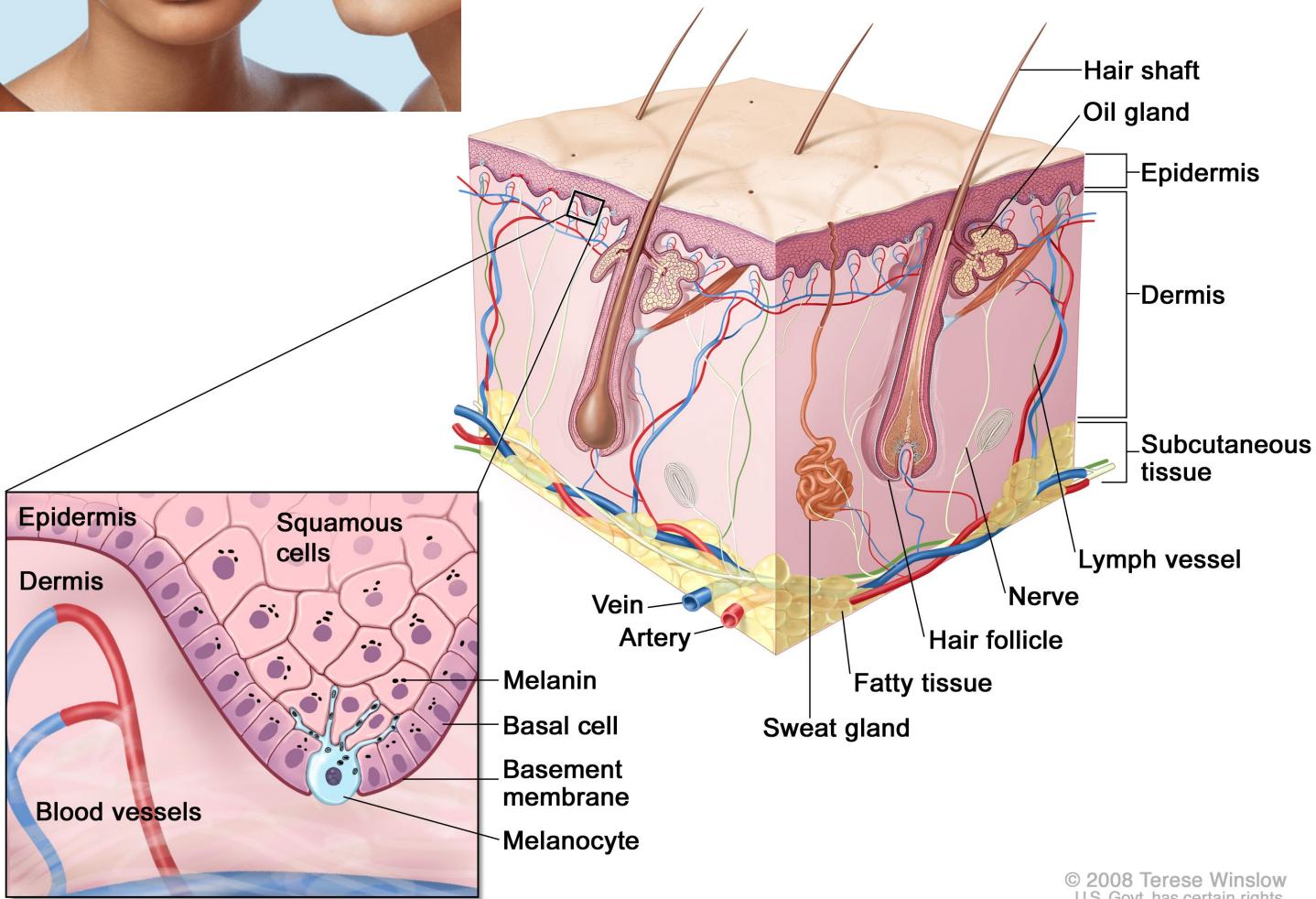
Le faible pH tue les bactéries nocives

Muqueuse

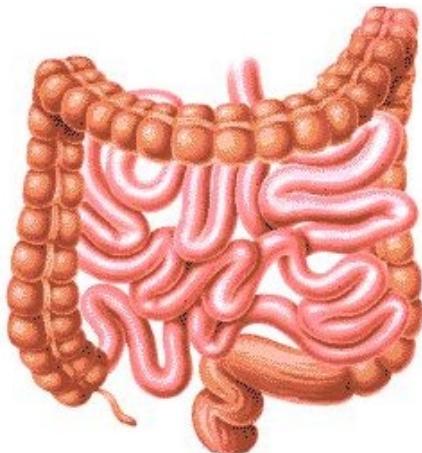
Piège la saleté et les microbes et protège les épithéliums contre les bactéries nocives



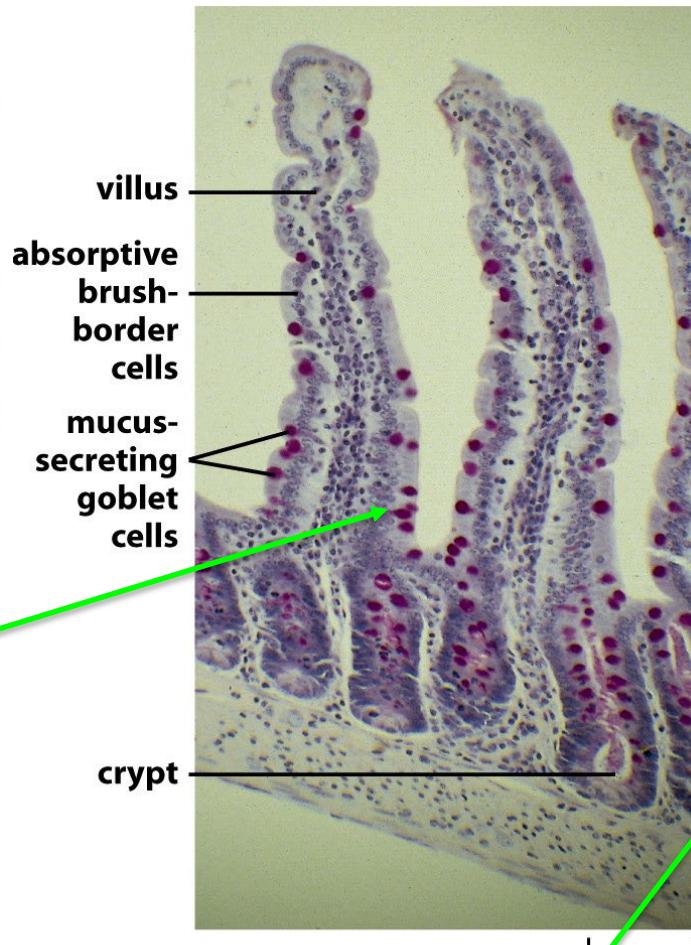
Les kératinocytes sont produits par les cellules souches de la couche basale de la peau. Une fois que les kératinocytes se sont déplacés vers le haut, loin du derme, la mitose s'arrête. Les vésicules libèrent des lipides qui s'étalent sur la surface cellulaire et imperméabilisent la couche. La barrière hydrique épidermique se forme empêchant la perte d'eau et la déshydratation. Les cellules proches de la surface meurent parce qu'elles sont coupées des nutriments.



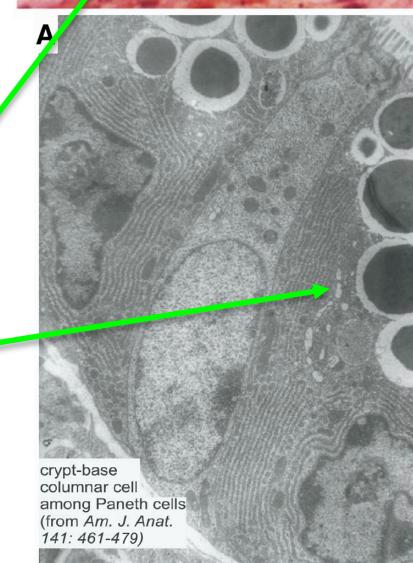
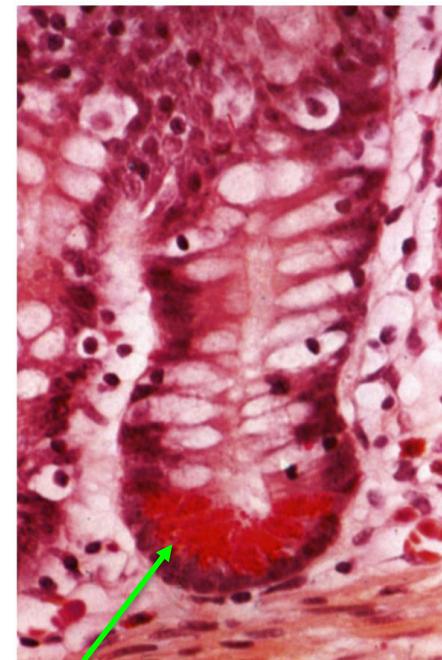
Barrières physiques and chimiques de l'intestin grêle



Les cellules en gobelet sécrètent du mucus qui protège l'épithélium intestinal des environnements hostiles



Les cellules de Paneth au fond de la crypte produisent des défensines (petits peptides antimicrobiens)



crypt-base columnar cell among Paneth cells
(from Am. J. Anat. 141: 461-479)

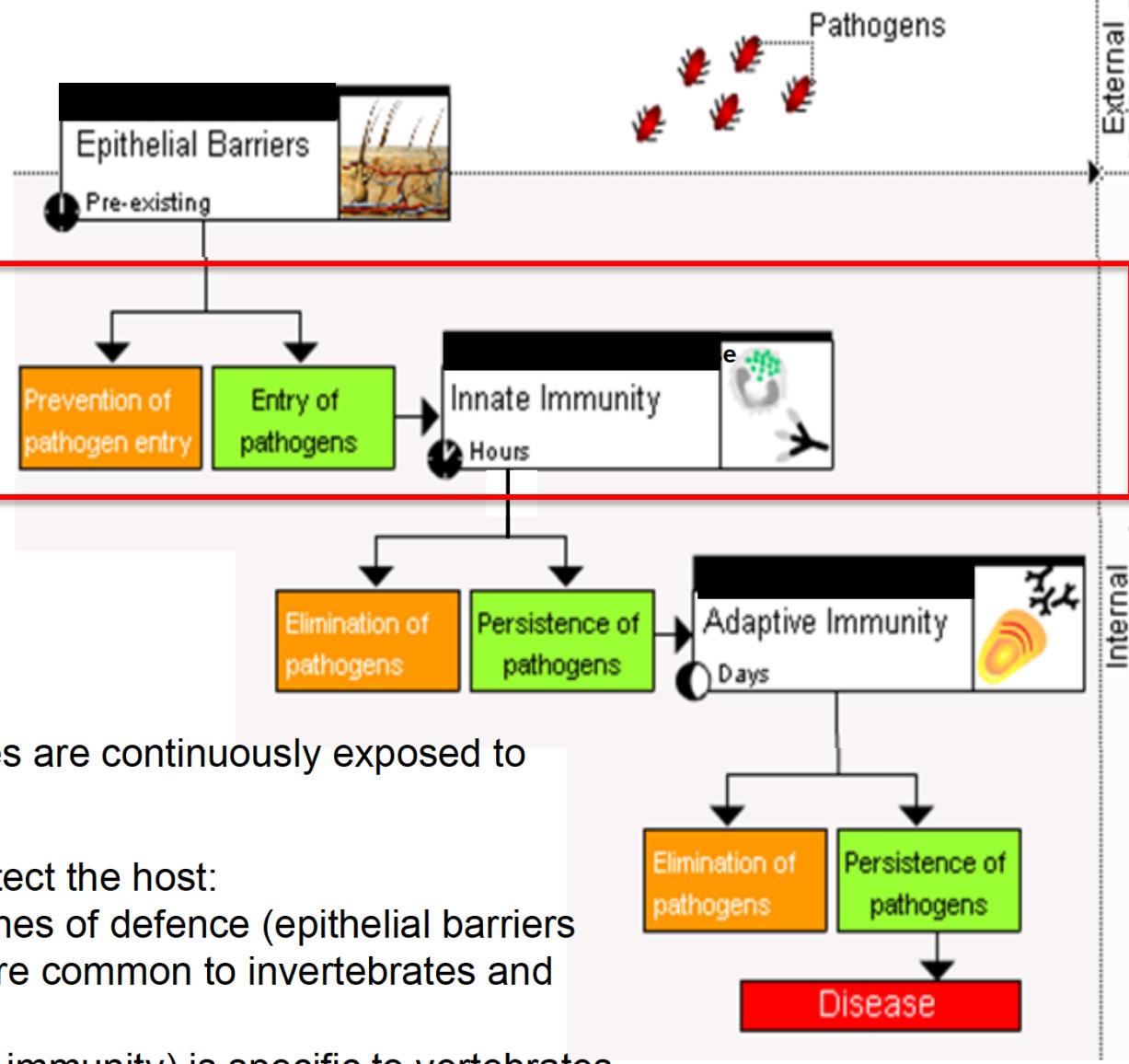
Défense contre l'infection

Three lines of defence

Epithelial barrier

Innate immunity

Adaptive immunity

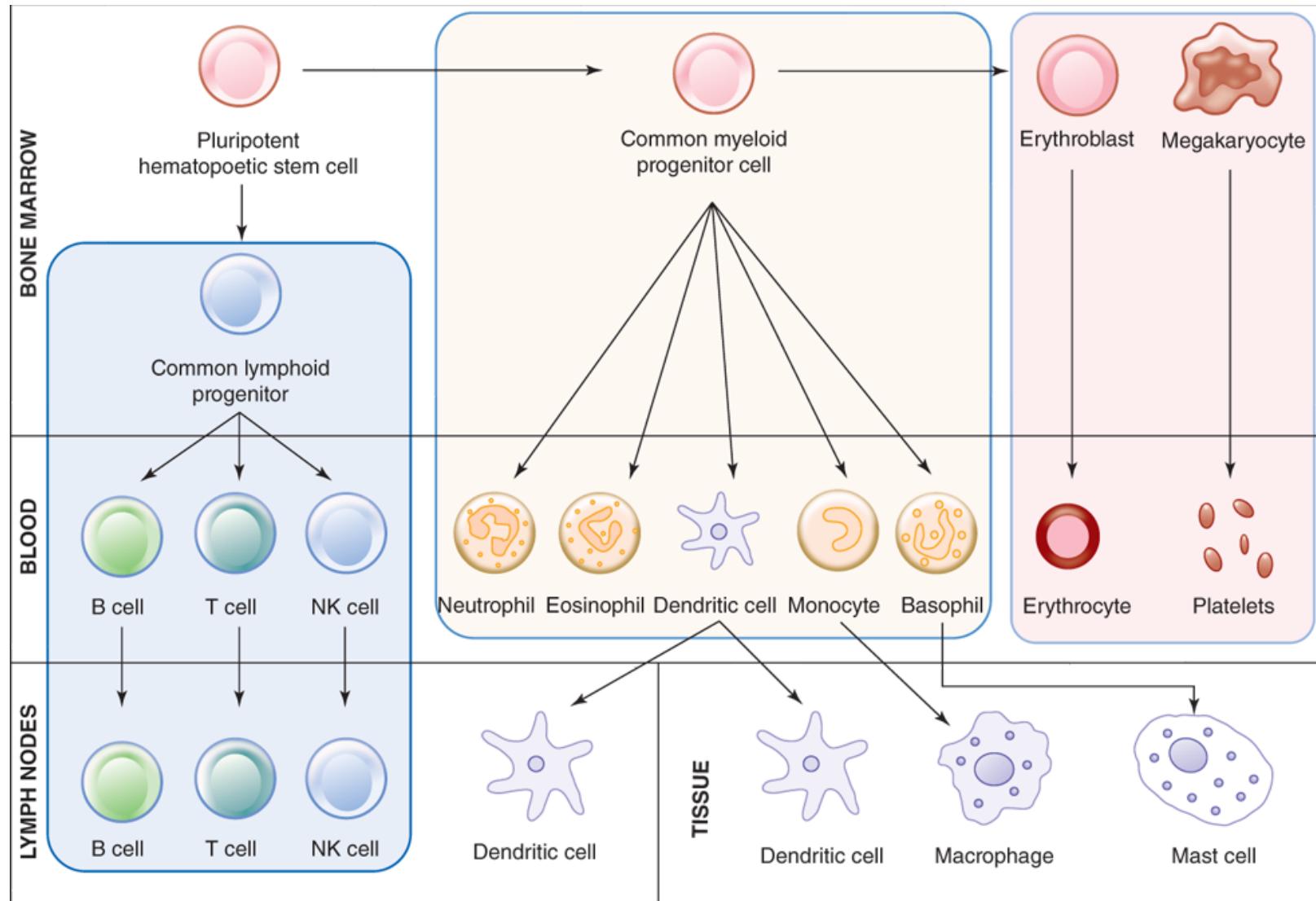


- Invertebrates & vertebrates are continuously exposed to microbes
- Defence mechanisms protect the host:
 - the first and second lines of defence (epithelial barriers and innate immunity are common to invertebrates and vertebrates)
 - the third line (adaptive immunity) is specific to vertebrates

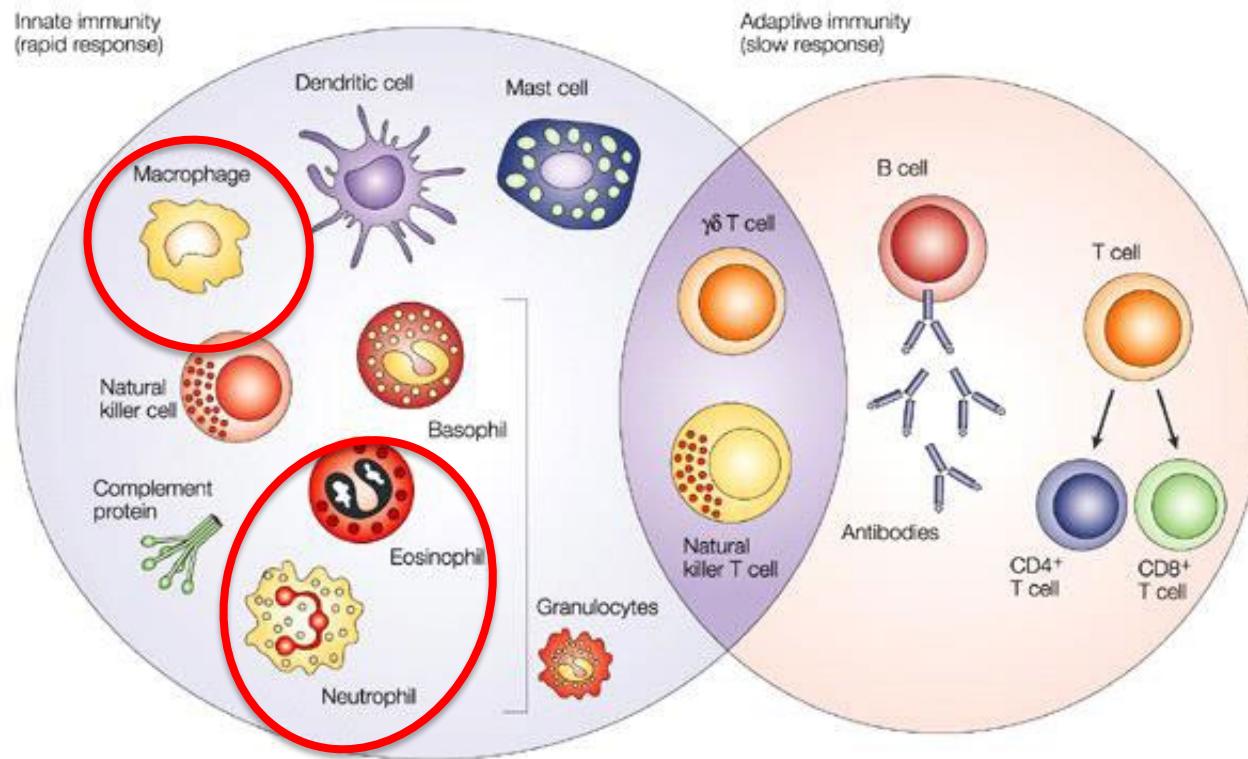
La plupart des cellules sanguines font partie du système immunitaire



La plupart des cellules sanguines font partie du système immunitaire



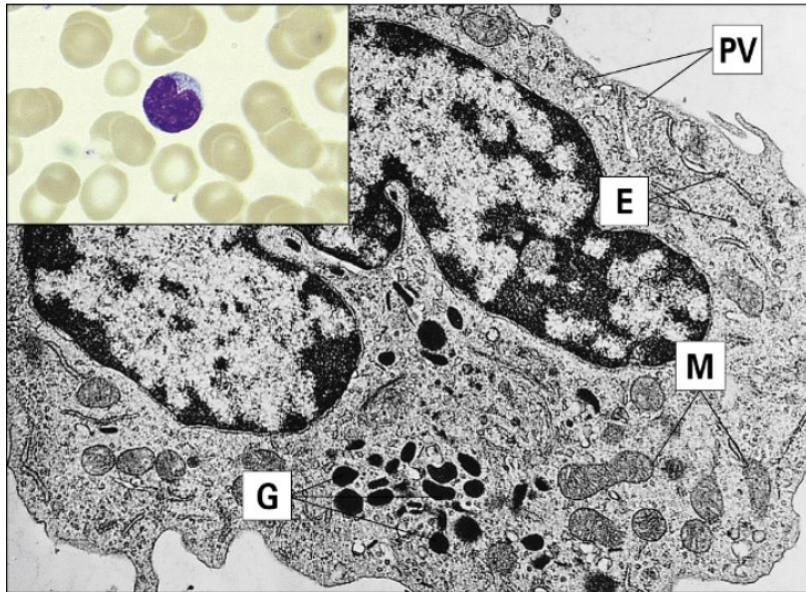
Les cellules du système sanguin qui agissent comme médiateur dans l'immunité innée et adaptative



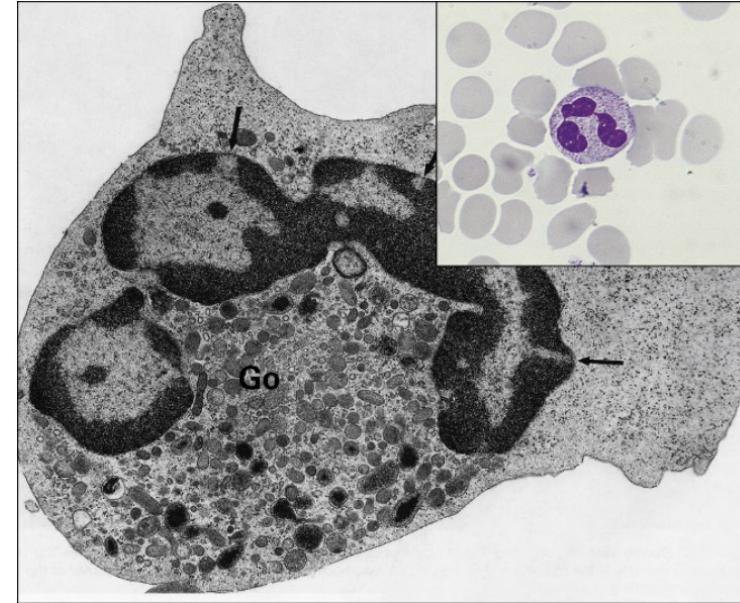
Nature Reviews | Cancer

- Les cellules du système immunitaire inné ont deux fonctions:
 - i) Première ligne de défense contre l'infection (immédiate)
 - ii) Déclencher ou activer la réponse immunitaire adaptative

Monocytes



Neutrophiles



Noyau en forme de fer à cheval

Représentent 1 - 9% de tous les globules blancs

G: granules lysosomales

M: mitochondrie

E: réticulum endoplasmique

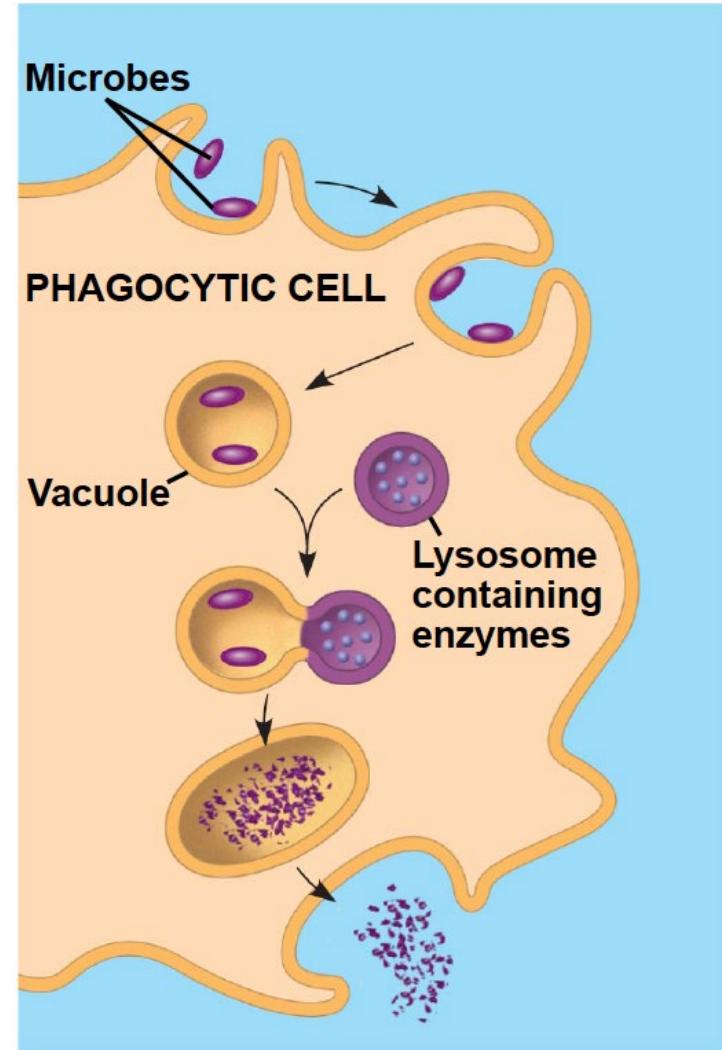
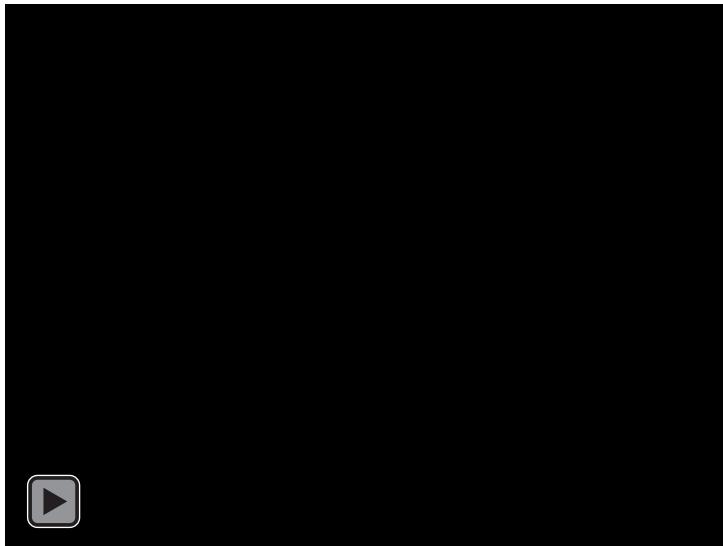
PV: vésicules pour la pinocytose

Noyau multilobé

Représentent 55 - 70% de tous les globules blancs

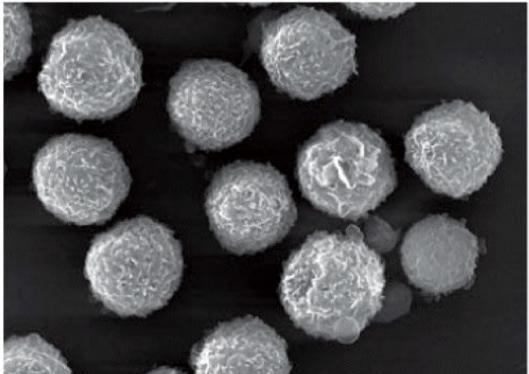
La phagocytose est un mécanisme de défense universel

Macrophages
Neutrophiles

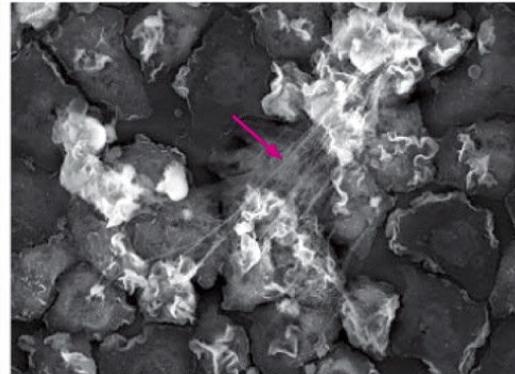


Une autre façon pour les neutrophiles de combattre les bactéries: expulser leur chromatine pour piéger les bactéries dans une toile collante

Image prise d'un microscope électronique à balayage montrant des neutrophiles au repos



(A)



(B)

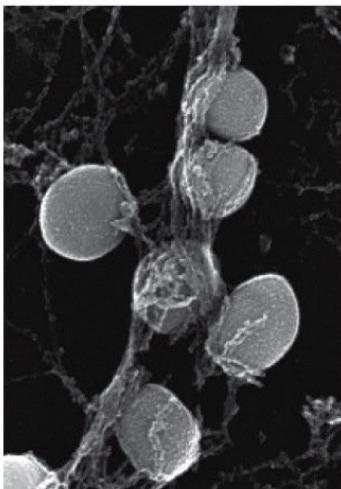
Les neutrophiles activés ont de multiples plis à leur surface et sont associés à des brins fibreux.

La chromatine collante peut piéger de nombreux types de bactéries:

Staphylococcus aureus (à gauche)

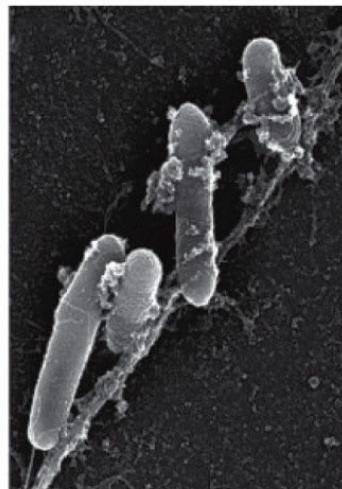
Salmonella enterica (au milieu)

Shigella flexneri (à droite)

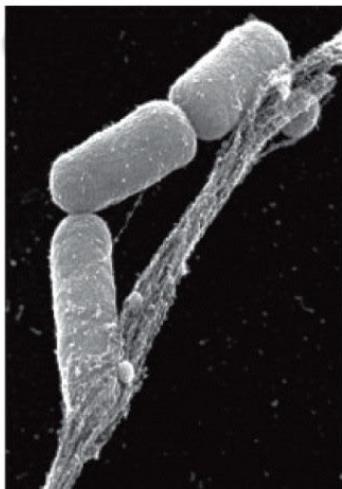


(C)

1 μm

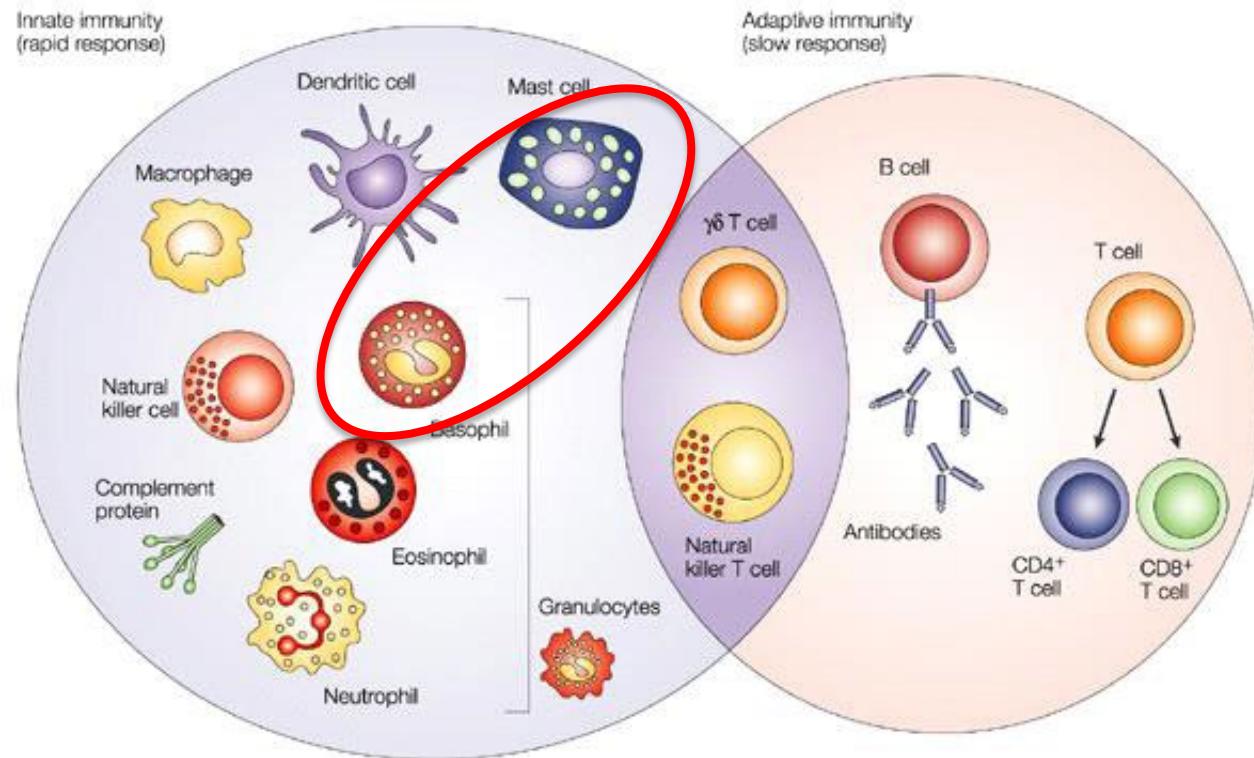


1 μm



1 μm

Les cellules du système sanguin qui agissent comme médiateur dans l'immunité innée et adaptative



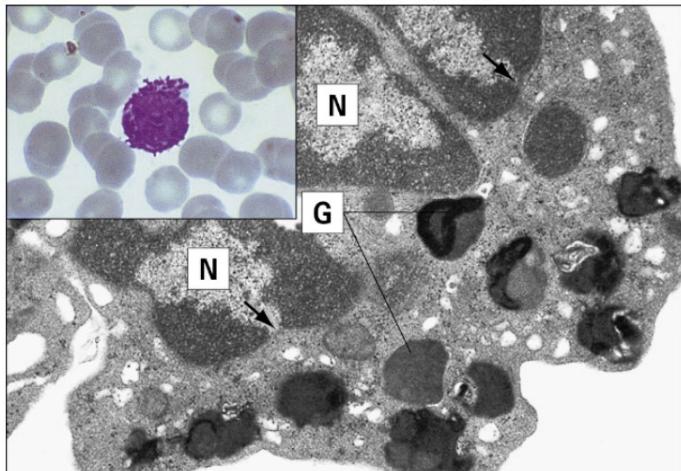
Nature Reviews | Cancer

- Les cellules du système immunitaire inné ont deux fonctions:
 - i) Première ligne de défense contre l'infection (immédiate)
 - ii) Déclencher ou activer la réponse immunitaire adaptative

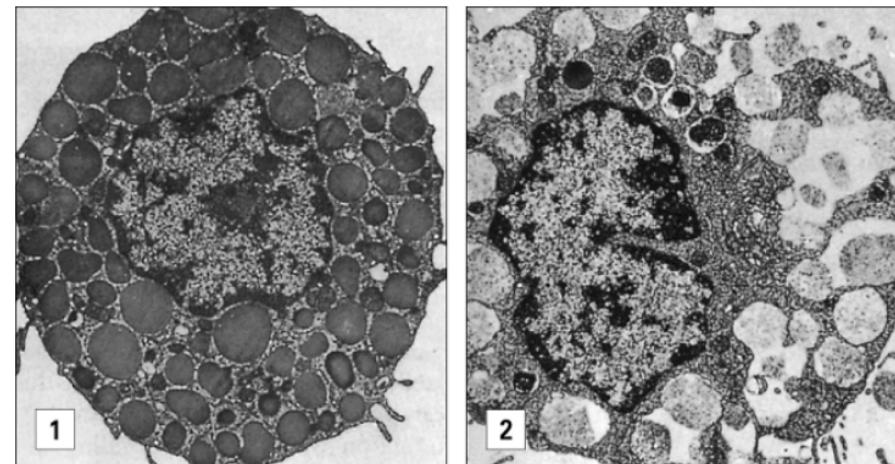
Les basophiles et les mastocytes jouent un rôle dans l'immunité contre les parasites

- Les basophiles sont en circulation (0.2% des leucocytes), ils représentent le type de granulocytes le moins courant.
- Les mastocytes sont présents dans les tissus et ne sont normalement pas en circulation
- Ces cellules sont responsables des réactions inflammatoires lors d'une réponse immunitaire, ainsi que de la formation de maladies allergiques aiguës et chroniques comme p. ex. l'asthme, dermatite atopique, rhume des foins, etc. Un antigène stimule les mastocytes ou la dégranulation des basophiles provoquant ainsi une réaction allergique.

Granulocytes basophiles



Mastocytes



Avant 1 et après 2 la dégranulation
Les granules contiennent des histamines

La libération du médiateur des mastocytes est déclenchée par des IgE spécifiques à l'allergène

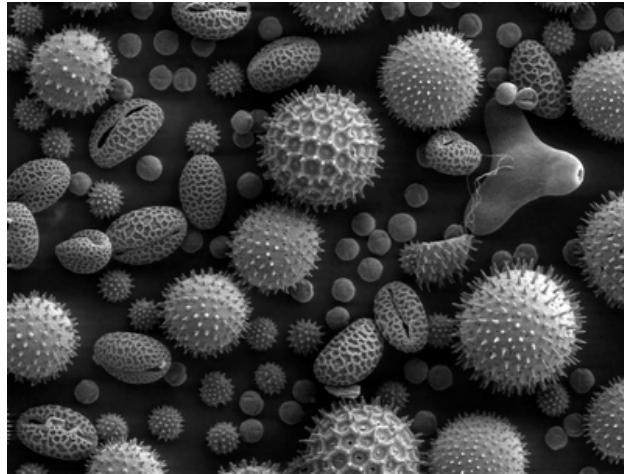
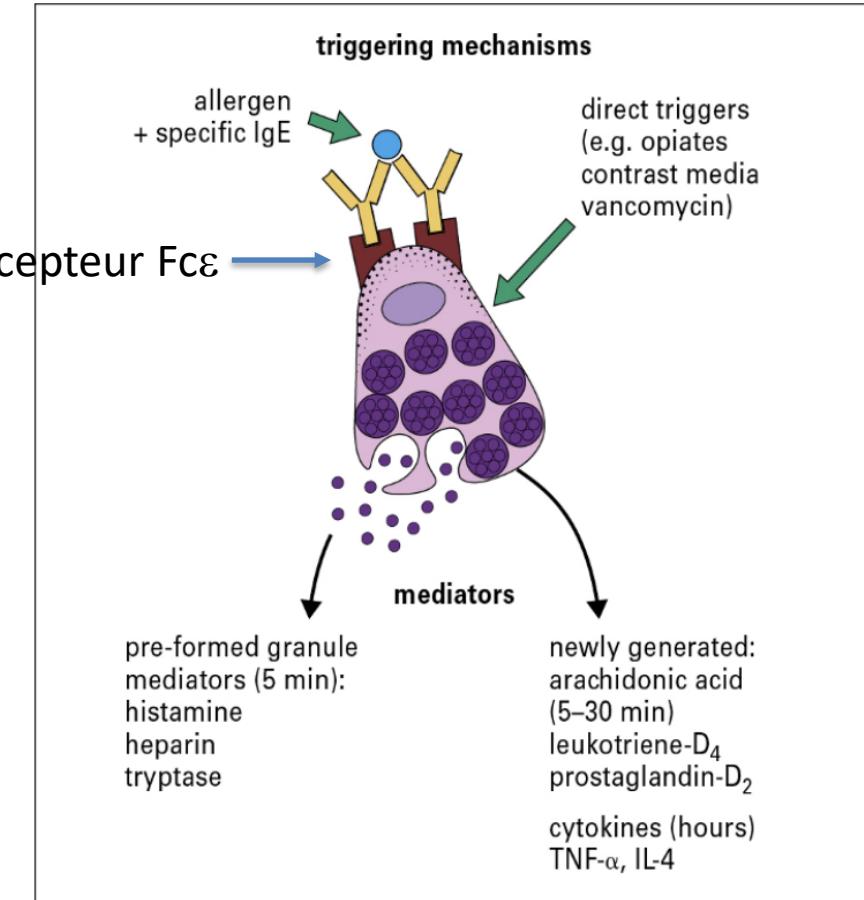


Image de pollen au microscope électronique à balayage

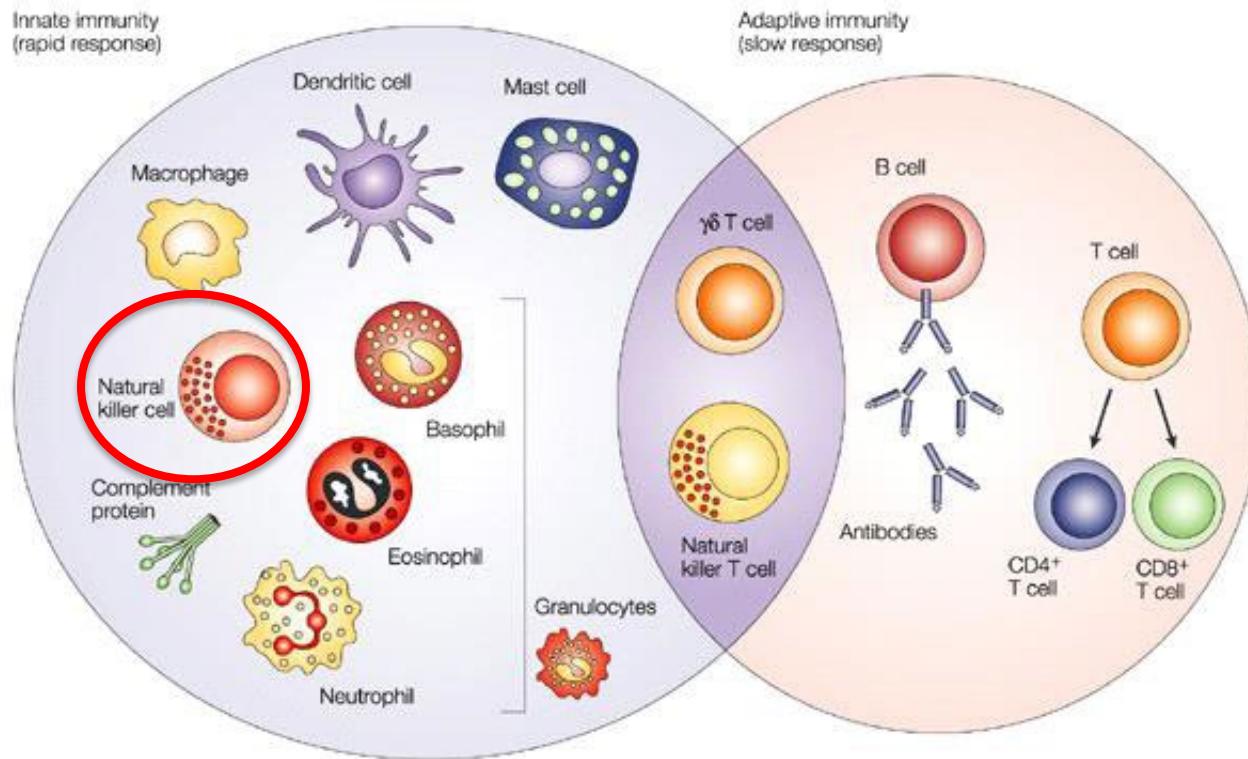


Acariens avec des particules fécales



Mécanisme identique pour les basophiles

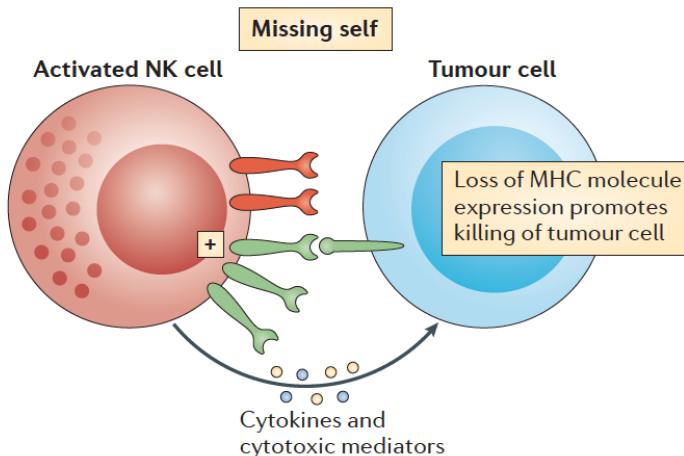
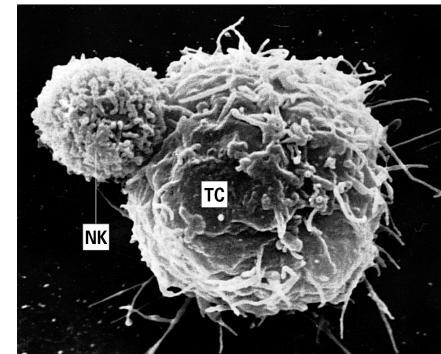
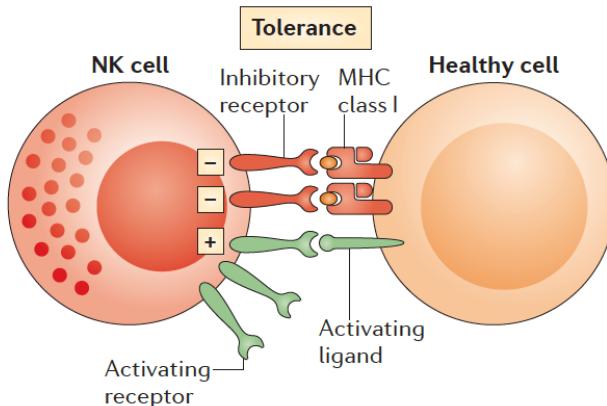
Les cellules du système sanguin qui agissent comme médiateur dans l'immunité innée et adaptative



Nature Reviews | Cancer

- Les cellules du système immunitaire inné ont deux fonctions:
 - i) Première ligne de défense contre l'infection (immédiate)
 - ii) Déclencher ou activer la réponse immunitaire adaptative

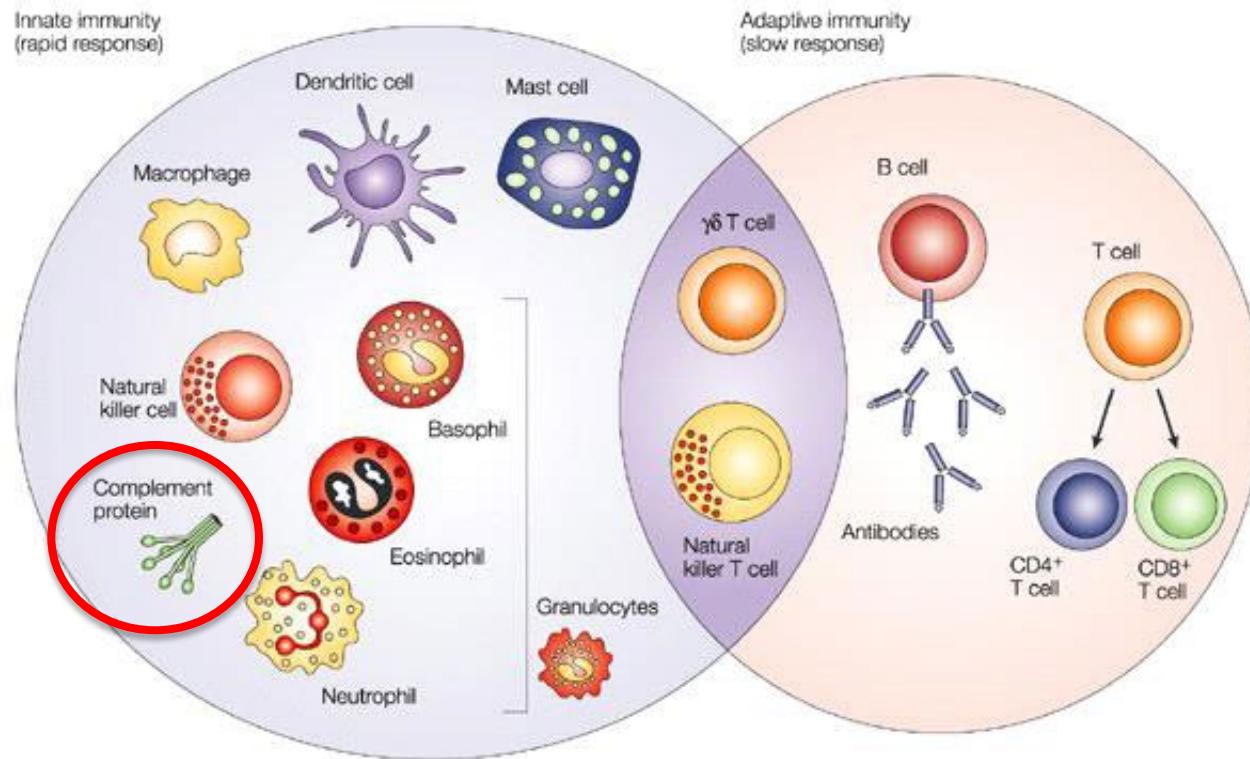
Les cellules tueuses naturelles (NK) peuvent tuer les cellules infectées par un virus ou les cellules cancéreuses



Une cellule NK attaquant une cellule cancéreuse

Figure 1 | Recognition of tumour cells by NK cells. a | Natural killer (NK) cells are tolerant to healthy host cells, as the strength of the activating signals they receive on encountering these cells is dampened by the engagement of inhibitory receptors (tolerance). **b |** Tumour cells may lose expression of MHC class I molecules. NK cells become activated in response to these cells, as they are no longer held in check by the inhibitory signal delivered by MHC class I molecule engagement. This is known as 'missing-self' triggering of NK cell activation. **c |** In addition, NK cells are selectively

Les cellules du système sanguin qui agissent comme médiateur dans l'immunité innée et adaptative

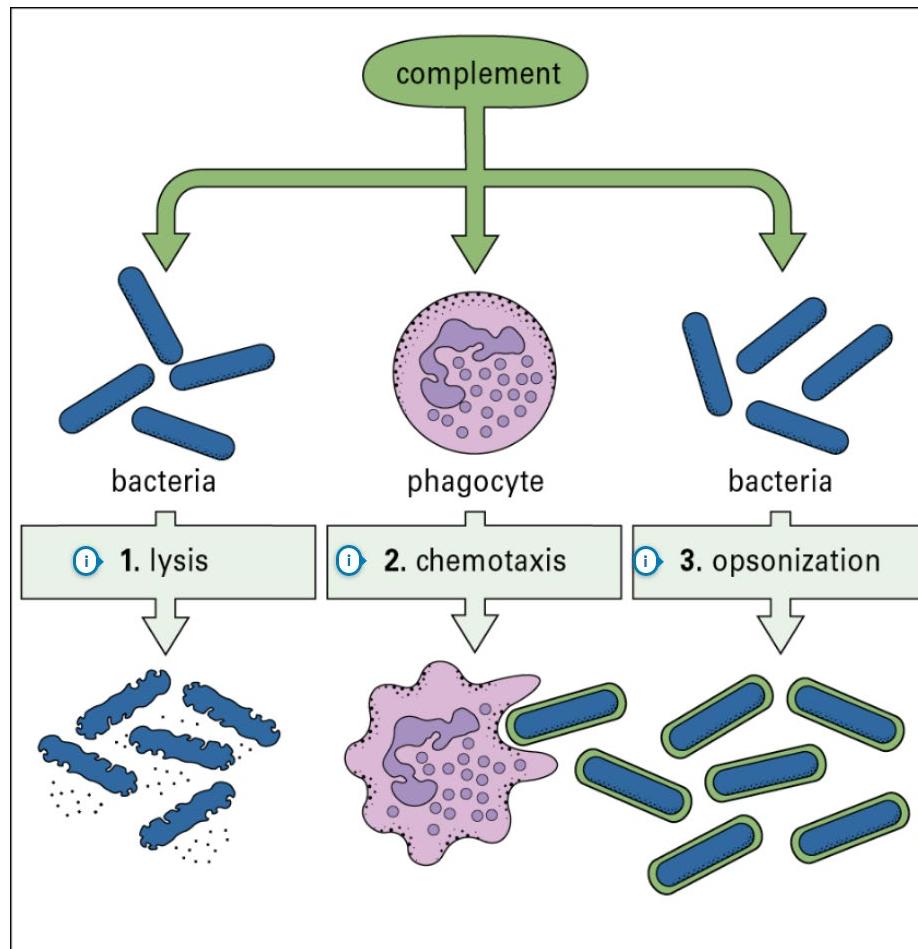


Nature Reviews | Cancer

- Les cellules du système immunitaire inné ont deux fonctions:
 - i) Première ligne de défense contre l'infection (immédiate)
 - ii) Déclencher ou activer la réponse immunitaire adaptative

Le système du complément fait partie du système immunitaire inné

- Le système du complément se compose d'une vingtaine de protéines solubles en interaction qui sont fabriquées principalement dans le foie et qui circulent dans le sang et le liquide extracellulaire
- Elles ont été identifiées à l'origine pour leur capacité à amplifier et à "compléter" l'action des anticorps



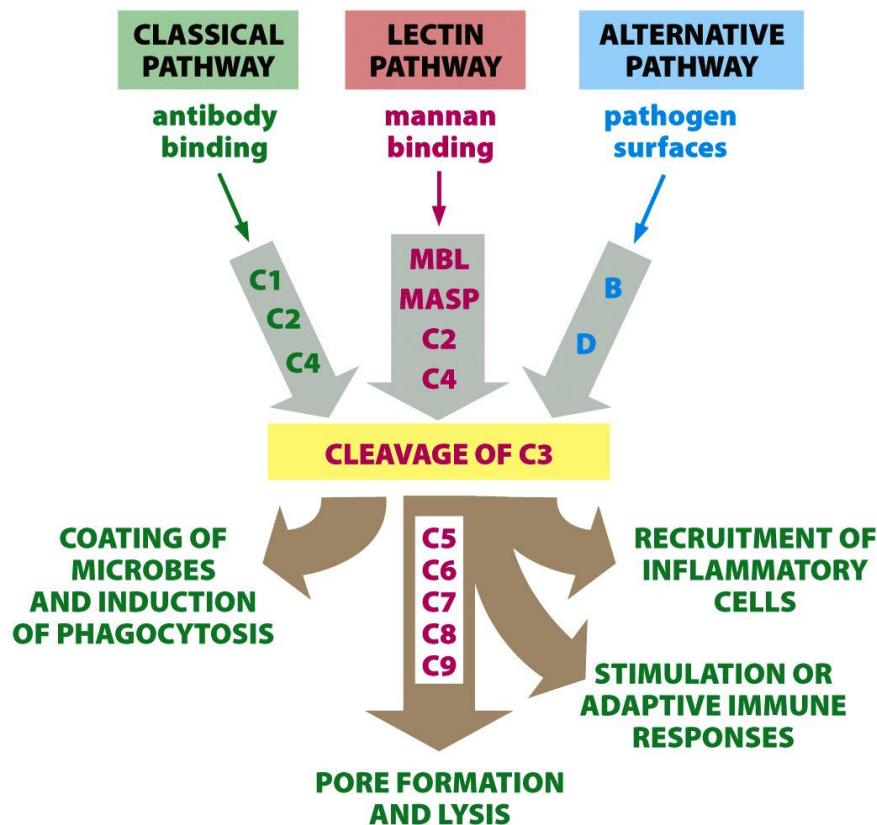
1. Les composants du système du complément peuvent lyser de nombreuses espèces bactériennes.

2. Les fragments du complément libérés dans cette réaction attirent les phagocytes vers le site de la réaction.

3. Les composants du complément "opsonisent" les bactéries pour (les rendre plus sensible à) la phagocytose.

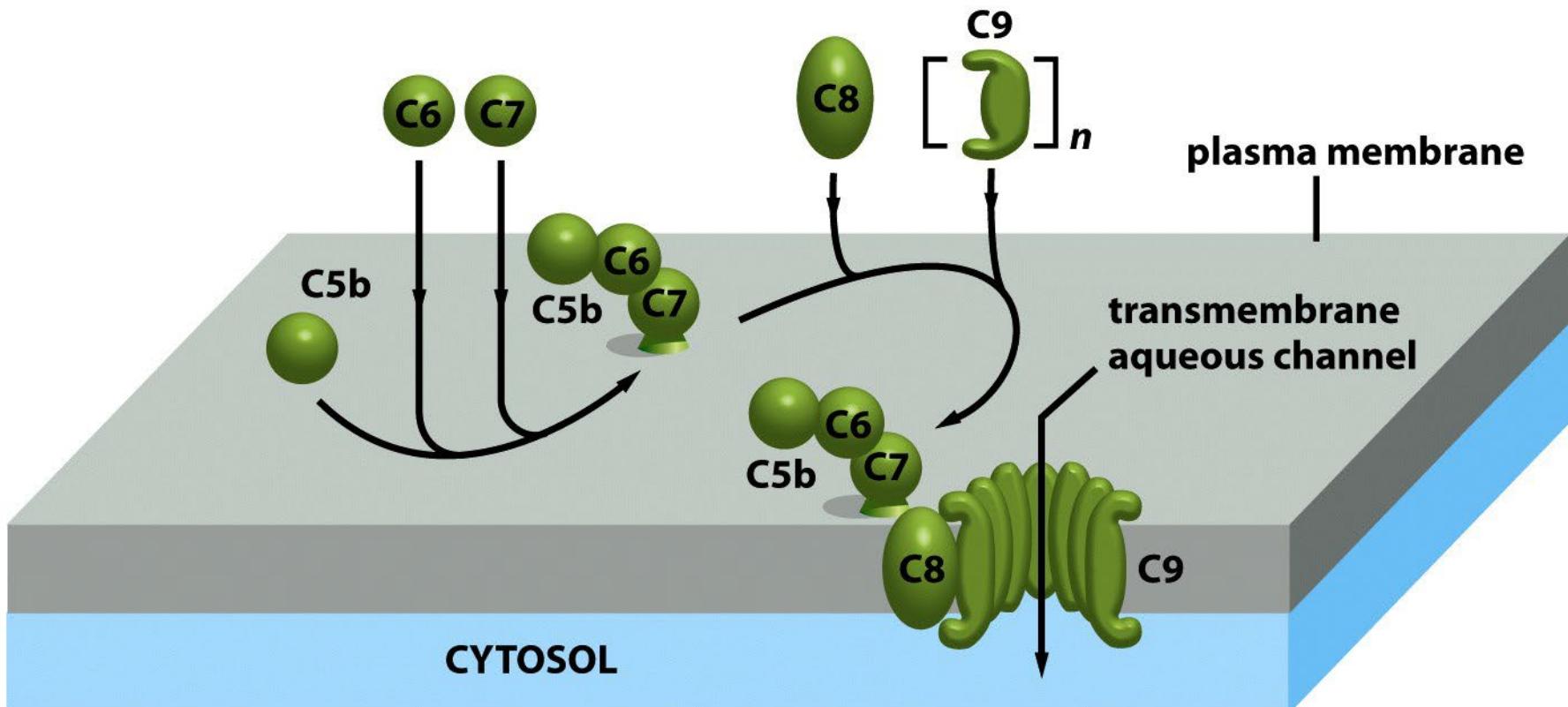
Le système du complément fait partie du système immunitaire inné

- Le système du complément se compose d'une vingtaine de protéines solubles en interaction, qui sont fabriquées principalement dans le foie et qui circulent dans le sang et le liquide extracellulaire
- Elles ont été identifiées à l'origine pour leur capacité à amplifier et à "compléter" l'action des anticorps
- Les voies d'activation du complément ont évolué pour marquer les agents pathogènes et entraîner leur élimination



- Les réactions d'activation du complément ont généralement lieu à la surface d'un microbe envahisseur, comme par ex. une bactérie, et conduisent au clivage du C3, des C1-C9, de la lectine liée au mannose (MBL), de la sérine-protéase associée à la MBL (MASP), et des facteurs B et D. Le clivage du C3 est un processus central lors de l'activation du complément et il peut être initié par 3 voies indépendantes. Les composants précoce sont indiqués par des flèches grises, tandis que les composants tardifs sont indiqués par des flèches brunes.

L'assemblage des composants tardifs du complément forme un complexe d'attaque de la membrane, entraînant ainsi la formation de pores et la lyse des agents pathogènes



La cascade du complément



Comment les cellules immunitaires innées reconnaissent-elles les microbes ou les agents pathogènes ?

1. L'immunité innée est déclenchée par des récepteurs codés sur la ligne germinale qui détectent les structures moléculaires propres aux microbes et absentes des cellules de mammifères.

TLR: Récepteurs de type Toll

-initient la phagocytose de l'agent pathogène
-activent un programme d'expression de gènes qui induisent des réponses immunitaires innées.

Macrophages

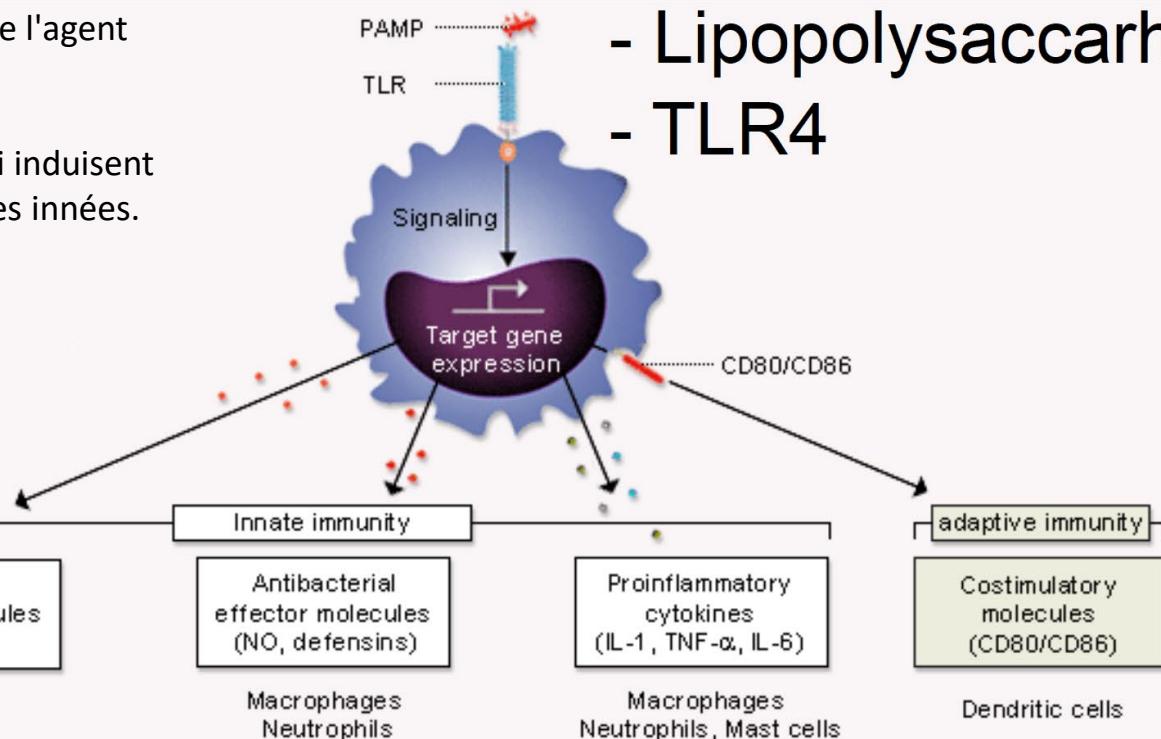
Neutrophils

Cellules dendritiques

Cellule NK

PAMP: Motif moléculaire associé aux pathogènes

- Lipopolysaccharide
- TLR4



2. Détection de l'ADN db par la voie cGAS-STING

1. La protéine Sting se lie très étroitement au cGAMP.
2. La liaison entraîne un changement allostérique dans le STING, permettant la formation d'oligomères.
3. Au niveau du Golgi, chaque STING se lie à un TBK.
4. TBK se dimérisé alors, s'autophosphoryle et devient actif.
5. TBK phosphoryle ensuite STING, ce qui crée un site d'accueil pour IRF3 sur STING.
6. TBK phosphoryle alors IRF3, activant IRF3 et favorisant sa translocation vers le noyau pour réguler l'expression des gènes.

Notons que nous avons ici des exemples de régulation de l'activité par localisation et phosphorylation

La relocalisation de STING-cGAS vers le Golgi permet la liaison de TBK1 à STING.

Les protéines phosphorylées par TBK1 favorise leurs relocalisation vers le noyau.

La phosphorylation d'IRF3 par TBK1 l'active.

Notez aussi que la localisation des protéines de signalisation à un endroit précis de la cellule est contrôlée par la phosphorylation.

TBK1 phosphoryle STING pour créer un site de liaison sur STING pour IRF3, qui est alors correctement placé pour être activé par TBK1.

Notez que vous avez déjà vu la création d'un site de liaison pour une autre protéine suite à une phosphorylation pendant l'activation des receptor tyrosine kinase (RTK) (cours KS1). Ce sujet sera à nouveau abordé dans le cours sur la signalisation par VS.

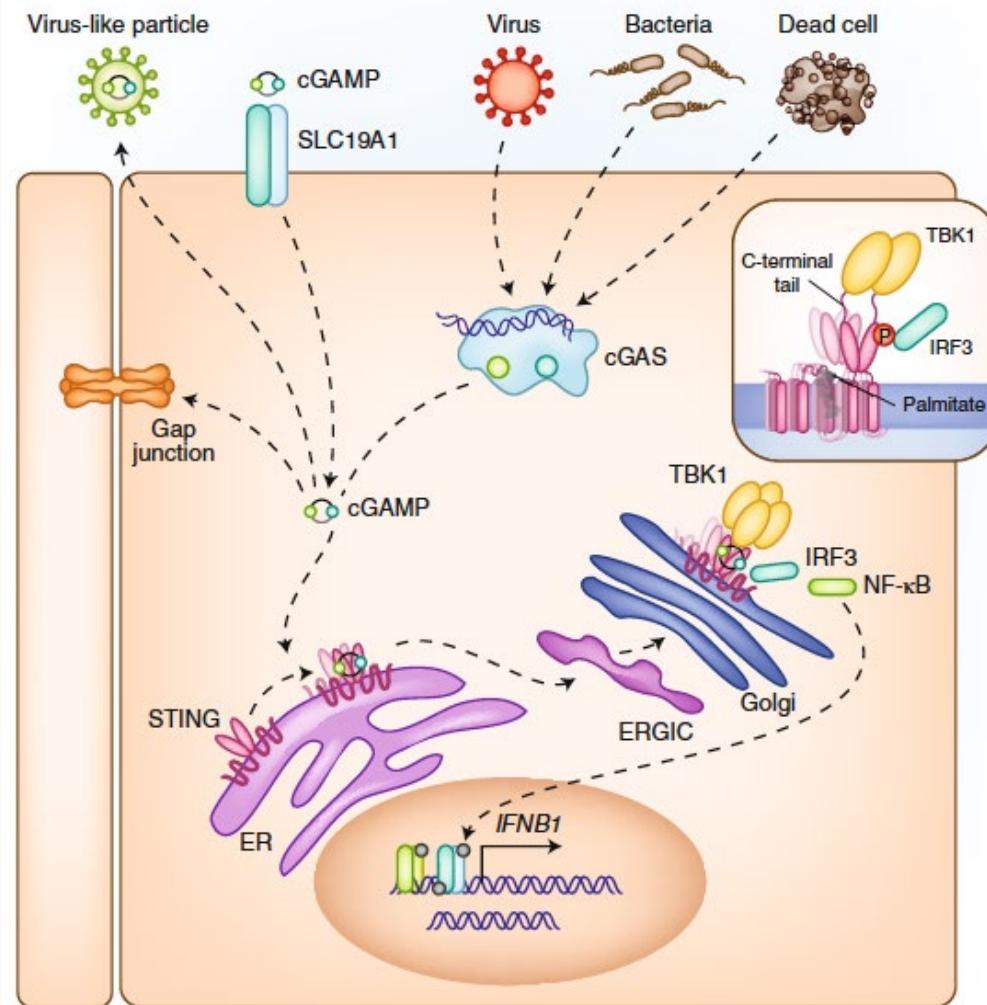


Figure from Andrea Ablasser & Sun Hur, Nature Immunology Jan 2020

2. Détection de l'ADN db par la voie cGAS-STING

1. La protéine Sting se lie très étroitement au cGAMP.
2. La liaison entraîne un changement allostérique dans le STING, permettant la formation d'oligomères.
3. Au niveau du Golgi, chaque STING se lie à un TBK.
4. TBK se dimérisé alors, s'autophosphoryle et devient actif.
5. TBK phosphoryle ensuite STING, ce qui crée un site d'accueil pour IRF3 sur STING.
6. TBK phosphoryle alors IRF3, activant IRF3 et favorisant sa translocation vers le noyau pour réguler l'expression des gènes.

Notons que nous avons ici des exemples de régulation de l'activité par localisation et phosphorylation

La relocalisation de STING-cGAS vers le Golgi permet la liaison de TBK1 à STING.

Les protéines phosphorylées par TBK1 favorise leurs relocalisation vers le noyau.

La phosphorylation d'IRF3 par TBK1 l'active.

Notez aussi que la localisation des protéines de signalisation à un endroit précis de la cellule est contrôlée par la phosphorylation.

TBK1 phosphoryle STING pour créer un site de liaison sur STING pour IRF3, qui est alors correctement placé pour être activé par TBK1.

Notez que vous avez déjà vu la création d'un site de liaison pour une autre protéine suite à une phosphorylation pendant l'activation des receptor tyrosine kinase (RTK) (cours KS1). Ce sujet sera à nouveau abordé dans le cours sur la signalisation par VS.

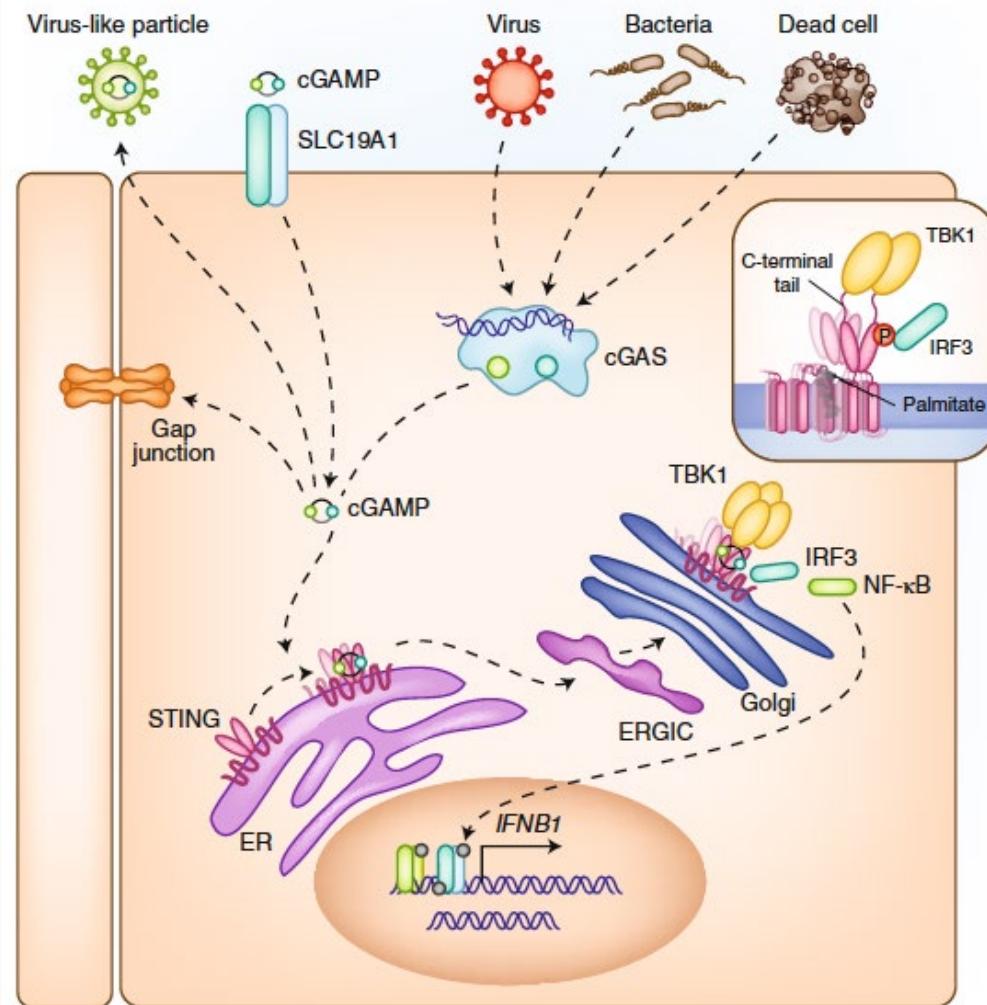
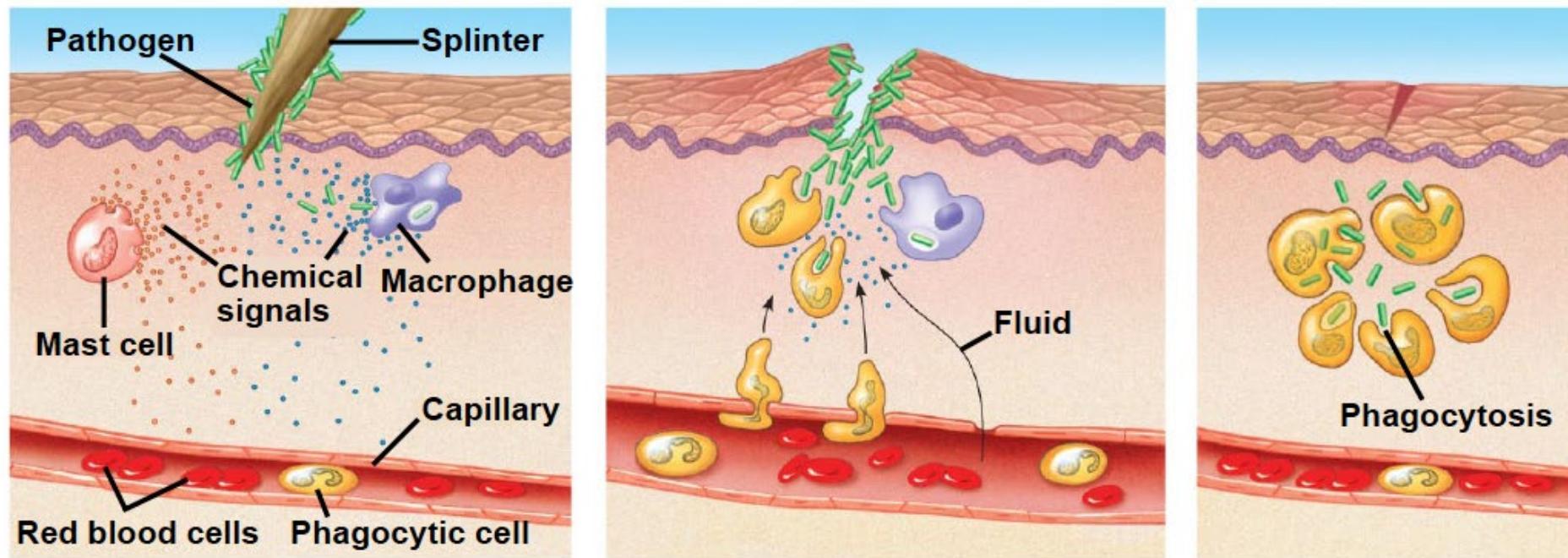


Figure from Andrea Ablasser & Sun Hur, Nature Immunology Jan 2020

La réponse inflammatoire

Suite à une blessure, les **mastocytes** libèrent de l'**histamine**, qui favorise des changements dans les vaisseaux sanguins, pendant cette partie de la **réponse inflammatoire**.

Ces modifications augmentent l'apport sanguin local et permettent à davantage de phagocytes (par exemple, les macrophages, les neutrophiles) et de protéines antimicrobiennes de pénétrer dans les tissus.



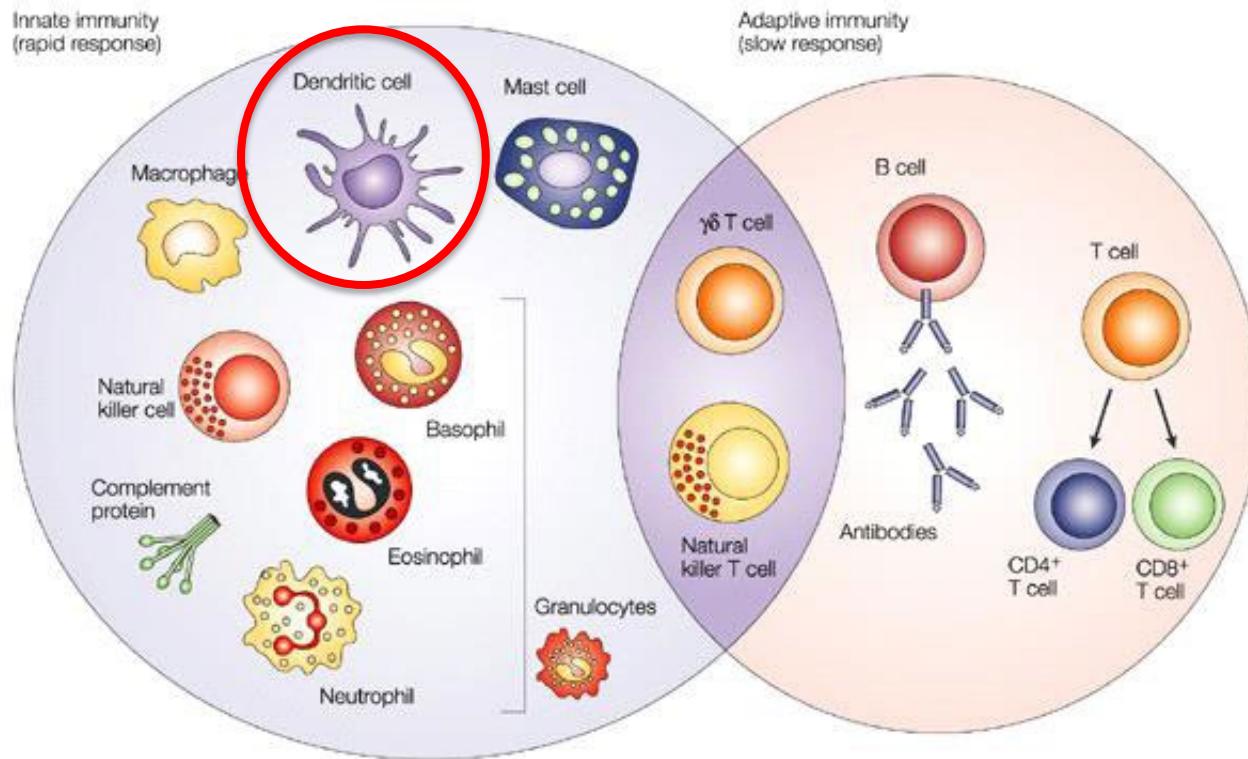
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Les chimiokines fonctionnent comme des facteurs chimiotactiques

Les cytokines sont des molécules de signalisation sécrétées entre différents éléments du système immunitaire

Mast cells: Mastocytes

Les cellules dendritiques font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative

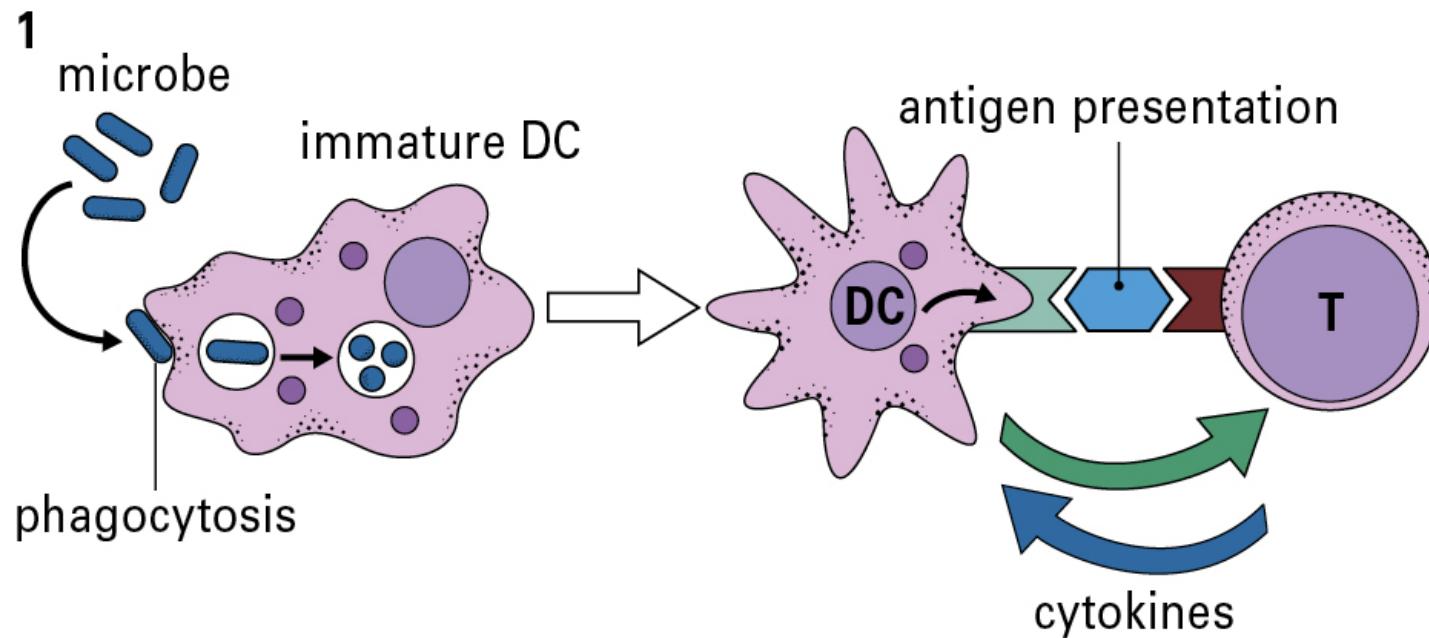


Nature Reviews | Cancer

- Les cellules du système immunitaire inné ont deux fonctions:
 - i) Première ligne de défense contre l'infection (immédiate)
 - ii) Déclencher ou activer la réponse immunitaire adaptative

Les cellules dendritiques (DC)

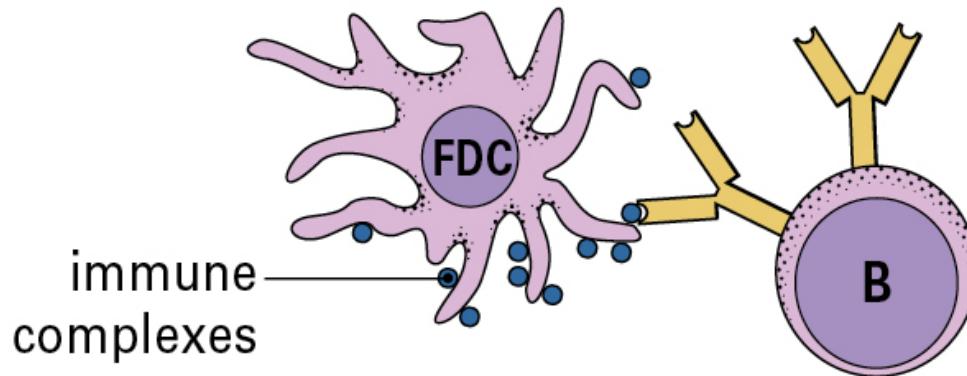
- Les DC relient l'immunité innée et l'immunité adaptative
 - Il existe plusieurs types de DC
1. Les DC classiques : transforment et présentent des antigènes protéiques étrangers aux cellules T.



Les cellules dendritiques (DC)

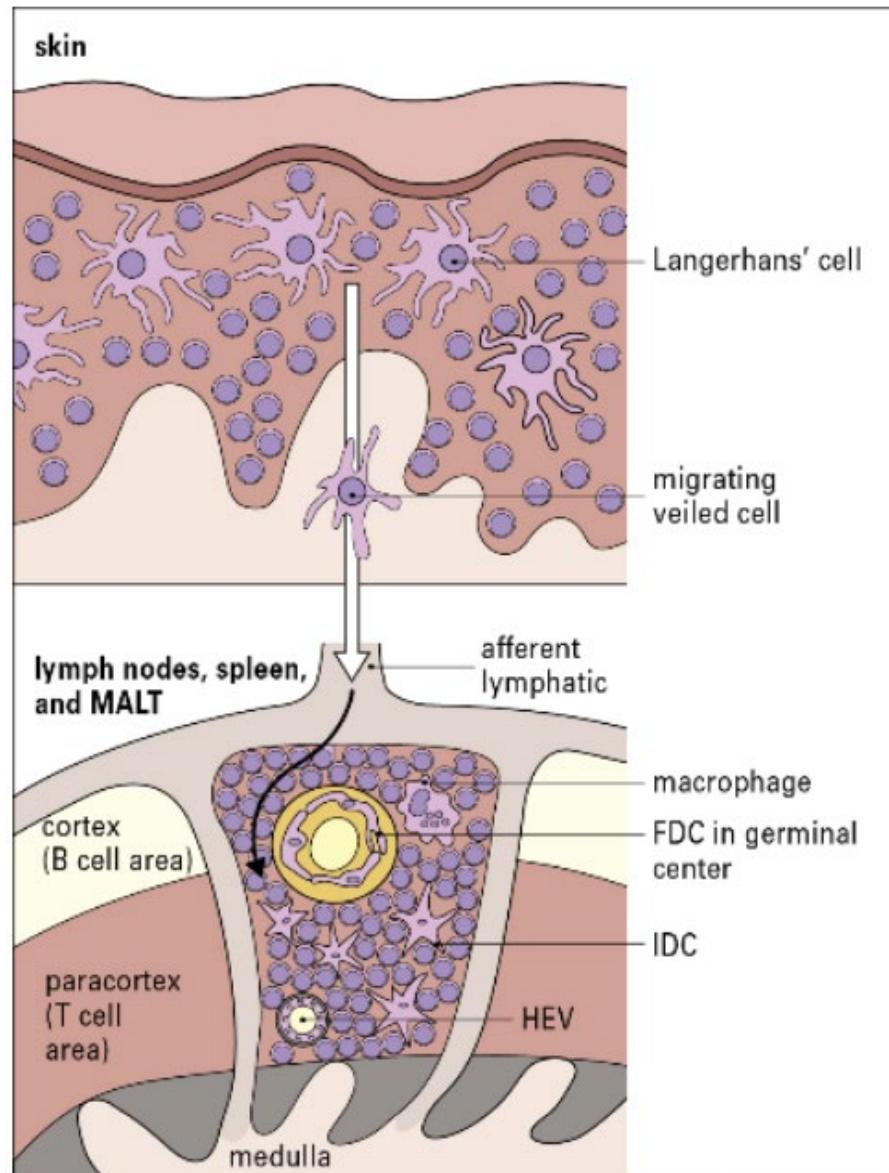
- Les DC relient l'immunité innée et l'immunité adaptative
 - Il existe plusieurs types de DC
1. Les DC classiques : transforment et présentent des antigènes protéiques étrangers aux cellules T.
 2. Les DC folliculaires: présentent passivement des antigènes étrangers sous forme de complexes immuns aux cellules B dans les follicules lymphoïdes, elles sont non migratoires.

2



Les cellules dendritiques (DC)

3. Les cellules de Langerhans sont des DC présentatrice d'antigène qui résident dans la peau; lorsqu'elles sont activées, elles migrent vers le ganglion lymphatique (LN) drainant (le plus proche).



Objectifs du cours 2

- Quelles sont les barrières physiques de notre corps? Comment fonctionnent-elles ? Des exemples.
- Nous faisons la distinction entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Quelles cellules appartiennent au système immunitaire inné et lesquelles au système immunitaire adaptatif ?
- Comment ces cellules immunitaires innées fonctionnent-elles ? Quelles sont les cellules qui relient le système immunitaire inné aux cellules du système immunitaire adaptatif ?
- Comment les agents pathogènes sont-ils reconnus par les cellules immunitaires innées? (extracellulaire, intracellulaire).
- Trois grandes fonctions du système du complément ?
- Quelles sont les cellules qui provoquent une inflammation après une blessure locale, par exemple la peau, et comment la produisent-elles ?
- Quelles cellules sont impliquées dans les allergies et comment les allergies sont-elles déclenchées au niveau cellulaire ?