

Immunit é T, TCR, Tol érance

RÉCEPTEUR T

- I. GÉNÉRALITÉS**
- II. RÉCEPTEUR T, RÉARANGEMENT, DIVERSITÉ, CLONALITÉ**
 - Mécanismes mol éculaires (rappel)
 - Diversit é
 - Clonalit é des lymphocytes T en terme de sp écifit é antig énique
- III. INTERACTION RCT/HLA-PEPTIDE**
 - Bases mol éculaires
 - Signalisation

TOLERANCE – IMMUNITE CELLULAIRE – CELLULES CYTOTOXIQUES

- I. TOLERANCE**
 - a) Th éorie de Burnett
 - b) Acquisition d'une tol érance à l' égard du « soi » dans le thymus
 - c) Changements ph énotypiques au cours de la diff érenciation thymique
 - d) Mécanismes d'acquisition d'une Tol érance dans le thymus
 - Circulation des thymocytes dans le thymus
 - S élection positive et n égative
 - R ôle des cellules épith éliales thymiques et dendritiques
 - Conclusion
 - e) Tol érance p ériph érique
 - D émonstration exp ériméntale
 - Mécanismes d'acquisition d'une tol érance en p ériph érie
 - Facteurs influant l'acquisition d'une tol érance en p ériph érie
- II. IMMUNITE CELLULAIRE (EXCLUANT L'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE) – CELLULES CYTOTOXIQUES**
 - a) Pr ésentation des antig ènes aux T-CD8
 - b) R ôle des T-CD4 dans les processus d'activation des T-CD8
 - c) Prolif ération des T-CD8
 - d) Diff érenciation des T-CD8
 - e) M émoire immunitaire – applications cliniques

RECEPTEUR T

I. GENERALITES

- **2 formes alpha-bêta (90 à 95 % des lymphocytes circulants) et gamma-delta.**
- **Associées au complexe peptidique CD3 (non polymorphe) :**
 - ❖ **Fait de l'assemblage des chaînes gamma, delta, epsilon et zeta.**
 - ❖ **Rôle primordial de zeta dans la transduction du signal.**
- **Le récepteur alpha-bêta est spécifique du complexe peptide/HLA (différent des épitopes conformationnels reconnus par les Ig).**
- **Similitudes et différences avec les Ig :**
 - ❖ **1 site de reconnaissance de l'Ag (2 pour les Ig).**
 - ❖ **Forme transmembranaire uniquement (transmembranaire et sécrétée par les Ig).**
 - ❖ **Chaque chaîne alpha ou bêta a 2 domaines globulaires (4 et 2 domaines globulaires pour les chaînes lourdes et légères respectivement des Ig).**
 - ❖ **Absence de mutation après le réarrangement (mutations pour les Ig)**

II. RECEPTEUR T, REARRANGEMENT, DIVERSITE, CLONALITE

- Mécanismes moléculaires (rappels)
 - Situation germinale : nombreux segments V, D et J (chaîne bêta) VJ (chaîne alpha).
 - Réarrangement dans le thymus : assemblage VDJ (ou VJ).

- Diversité
 - Diversité: combinaison VDJ (ou VJ) aléatoire :
 - ❖ Variabilité des sites de recombinaisons.
 - ❖ Association au hasard des chaînes alpha et bêta : chaque association = une Spécificité antigénique ; 10^{15} idiotypes (spécificités différentes) chez la souris.

- Clonalité des lymphocytes T en terme de spécificité antigénique
 - Clonalité: un réarrangement fonctionnel sur un chromosome inhibe le réarrangement de l'autre chromosome (similitude avec les lymphocytes B hormis la commutation isotypique : plusieurs segments C).

III. R_cT : INTERACTION RCT/HLA-PEPTIDE

○ Bases moléculaires :

- Analyse cristallographique
- CDR3 : Boucle entre V et J (chaîne alpha et chaîne bêta)
: Zone la plus polymorphique
: Contact avec le peptide
- CDR1 : Contact avec les extrémités du peptide
- L'affinité du récepteur T pour le peptide/HLA est faible (K_d de 10⁻⁴ à 10⁻⁷ M).
- Cette interaction est très éphémère : quelques secondes à quelques minutes pour une interaction donnée.
- Par contre la cellule présentatrice interagit pendant une longue période de temps avec les lymphocytes T. Pendant ce temps les lymphocytes T polarisent ces récepteurs vers le point de contact entre APC et cellule T et des interactions successives récepteur T/HLA-peptides vont survenir, assurant un recrutement séquentiel des récepteurs T nécessaires à maintenir pendant un temps prolongé la transduction de signal (temps nécessaire pour induire une activation nucléaire).

○ **Signalisation :**

Activation en cascade :

- ❖ **activation des Tyrosine Kinase : FYN et LCK**
- ❖ **Phosphorylation des chaînes epsilon et zéta du R α T**
- ❖ **Activation de Zap70**
- ❖ **Phosphorylation de la PLC gamma**
- ❖ **Redistribution du calcium intracellulaire activation de la PKC**
- ❖ **Activation de NF kappa B et NFAT**
- ❖ **Transcription des gènes codant pour des molécules de l'immunité**

TOLÉRANCE

a) Théorie de Burnett

- **Rôle du système immunitaire**
 - ❖ **Éliminer les structures étrangères**
 - ❖ **Sans effet nuisible pour l'hôte**
 - ❖ **Présume une reconnaissance de l'étranger (immunité acquise via les récepteurs spécifiques)**

- **Théorie de Burnett**
 - ❖ **Existence d'autant de clones de lymphocytes que d'antigènes**
 - ❖ **Chaque lymphocyte a un récepteur reconnaissant un seul antigène**
 - ❖ **Les lymphocytes capables de reconnaître les structures de l'organisme sont détruits au cours de la vie fœtale**

b) Acquisition d'une tolérance à l'égard du « soi » dans le thymus

- Pr édomine dans la p ériode ant éinatale :
 - ❖ Thymus tr ès d évelopp é
 - ❖ Fœtus dans un environnement stérile
 - ❖ «Soi »immunologique (auto antig ène) seul pr ésent

- Pendant toute la vie bien que moins efficace à un âge avanc é

- Dépendante de l'antigène

- 3 m écanismes :
 - ❖ D é éition clonale (disparition physique par apoptose)
 - ❖ Anergie (persistance à l'état non fonctionnelle)
 - ❖ Arr êt de diff érenciation(1 et 3 pr édominent dans le thymus)

c) **Changements phénotypiques au cours de la différenciation thymique**

- Les précurseurs les plus immatures expriment CD2 et CD7
- Ils n'expriment ni CD4 ni CD8
- Puis CD1 de façon transitoire
- Les thymocytes co-exprimant CD4 et CD8 s'appellent double positifs
- A ce stade il commence à exprimer un pré-TCR puis un TcR en faible densité couplé à CD3-
- L'expression d'un TCR mature s'accompagne d'une extinction soit de CD4 soit de CD8 (on parle de thymocyte simple positif qui sont en fait les lymphocytes T matures naifs prêt à être exportés en périphérie)

Cette maturation phénotypique est à la base de la classification des leucémies et lymphomes T en :

- ❖ Prothymocytaires (double négatif, CD1⁻)
- ❖ Thymocytaires communs (CD1⁺)
- ❖ Thymocytaires matures (CD1⁻, CD3⁺)

d) **Mécanismes d'acquisition d'une tolérance dans le thymus**

○ **Circulation des thymocytes dans le thymus**

Dans le thymus les thymocytes traversent successivement :

Les zones : Corticales
: Cortico médullaires
: Médullaires

Ils interagissent : Avec les cellules épithéliales thymiques dans la zone corticale +++ et médullaire +

: Avec les cellules dendritiques à la jonction corticomédullaire

○ **Sélection positive et sélection négative**

Dans le thymus, dès lors que les cellules T expriment un récepteur T leur maturation est conditionnée par la spécificité de ce récepteur.

L'engagement du récepteur T dans une liaison de faible affinité avec une molécule du CMH autologue exprimée sur les cellules épithéliales thymiques est un pré requis à la poursuite de la maturation des thymocytes (sélection positive). La raison d'être de la sélection positive est d'augmenter l'efficacité du système.

L'engagement du récepteur T dans une liaison de forte affinité avec un peptide autologue exprimé sur les cellules dendritiques entraîne la mort de la cellule T par apoptose (fragmentation d'ADN). Ce phénomène est appelé sélection négative. La raison d'être de la sélection négative est d'éliminer les cellules T dangereuses car potentiellement agressives pour les propres structures de l'organisme après leur émergence du thymus.

Démonstration expérimentale :

Les lymphocytes T exprimant un transgène de RcT spécifique du $H_2^b + HY$:

- ❖ Sont présents en périphérie chez les femelles H_2^b
- ❖ Ne sont pas présents en périphérie chez les mâles H_2^b
- ❖ Ne sont présents ni chez les mâles ni chez les femelles H_2^d

- **Rôle des cellules épithéliales thymiques et dendritiques**
 - **Dans le cortex :**
 - ❖ Initialement CD7⁺, puis CD7⁺CD5⁺CD2⁺, puis ces marqueurs sont associés à un double marquage CD4 et CD8 et CD3 en faible densité
 - ❖ Sélection positive
 - ❖ Par les cellules épithéliales thymiques
 - **Dans la jonction corticomédullaire :**
 - ❖ Augmentation de la densité d'expression du TcR
 - ❖ Sélection négative
 - ❖ Par les cellules dendritiques
 - **Dans la médullaire expression :**
 - ❖ Soit CD4 = Lymphocytes T matures Helper
 - ❖ Soit CD8 = Lymphocytes T matures cytotoxiques/suppresseurs

e) **Tolérance en périphérie**

○ **Démonstration expérimentale**

Souris H_2^b transgénique :

- ❖ **Exprimant un transgène viral sous le contrôle du promoteur des cellules B des îlots de Langerhans (expression ciblée)**
- ❖ **Exprimant également un transgène de TcR spécifique de H_2^b + virus**

Les lymphocytes T exprimant ce TcR :

- ❖ **Sont présents en périphérie (absence probable de présentation de l'antigène virale dans le thymus)**
- ❖ **Ne sont pas agressifs**

- **Mécanisme d'acquisition d'une tolérance en périphérie**

Ignorance :

Dans le modèle expérimental précédant : pas de diabète (l'antigène exprimé sur les cellules bêta des îlots de Langerhans est ignoré).

En cas d'infection par le virus correspondant au transgène : diabète. (L'antigène viral est alors présenté par des CPA professionnelles et déclenchent une réponse immunitaire efficace).

Déclinaison clonale :

Mort par apoptose des clones stimulés par l'antigène (signal 1) sans signal 2 (tolérance irréversible).

Anergie :

Inactivation des clones stimulés par l'antigène (signal 1) sans signal 2 (tolérance réversible).

L'ignorance et l'anergie prédominent en périphérie

○ **Facteurs influant l'acquisition d'une tolérance en périphérie**

Immunocompétence de l'hôte :

- ❖ **Maturité du système immunitaire**
- ❖ **Traitement par immunosuppresseurs**

Nature de l'antigène :

- ❖ **Immunogène**
- ❖ **Toléroène**

Voie d'administration de l'antigène :

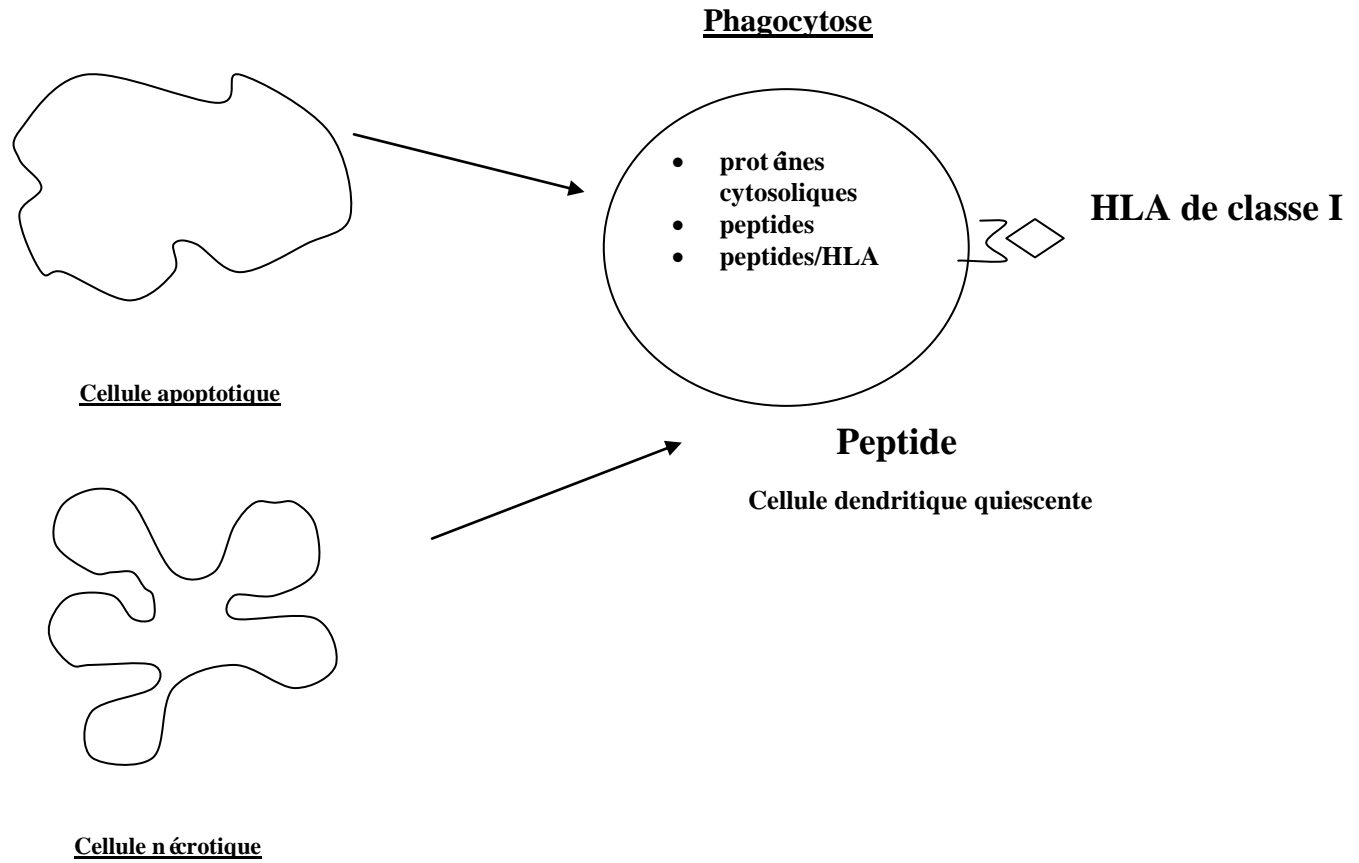
- ❖ **Sous-cutané : immunogène (intéressant pour les vaccinations)**
- ❖ **IV et per os peut être toléroène**

Dose d'antigène :

- ❖ **Dose très faible : toléroène (principe des désensibilisations)**
- ❖ **Dose très forte : toléroène (saturation des cellules dendritiques exposant à une présentation de peptides par des cellules non professionnelles)**

II. IMMUNITÉ CELLULAIRE (EXCLUANT HSR) – CELLULES CYTOTOXIQUES

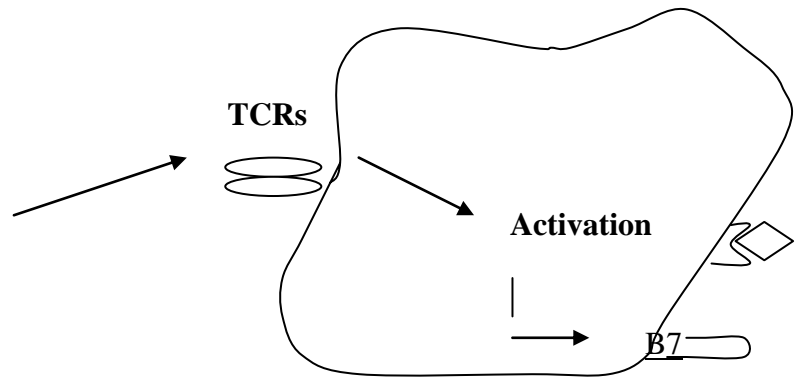
a) Présentation de l'antigène aux T-CD8



- Activation des cellules dendritiques indépendante des T-CD4

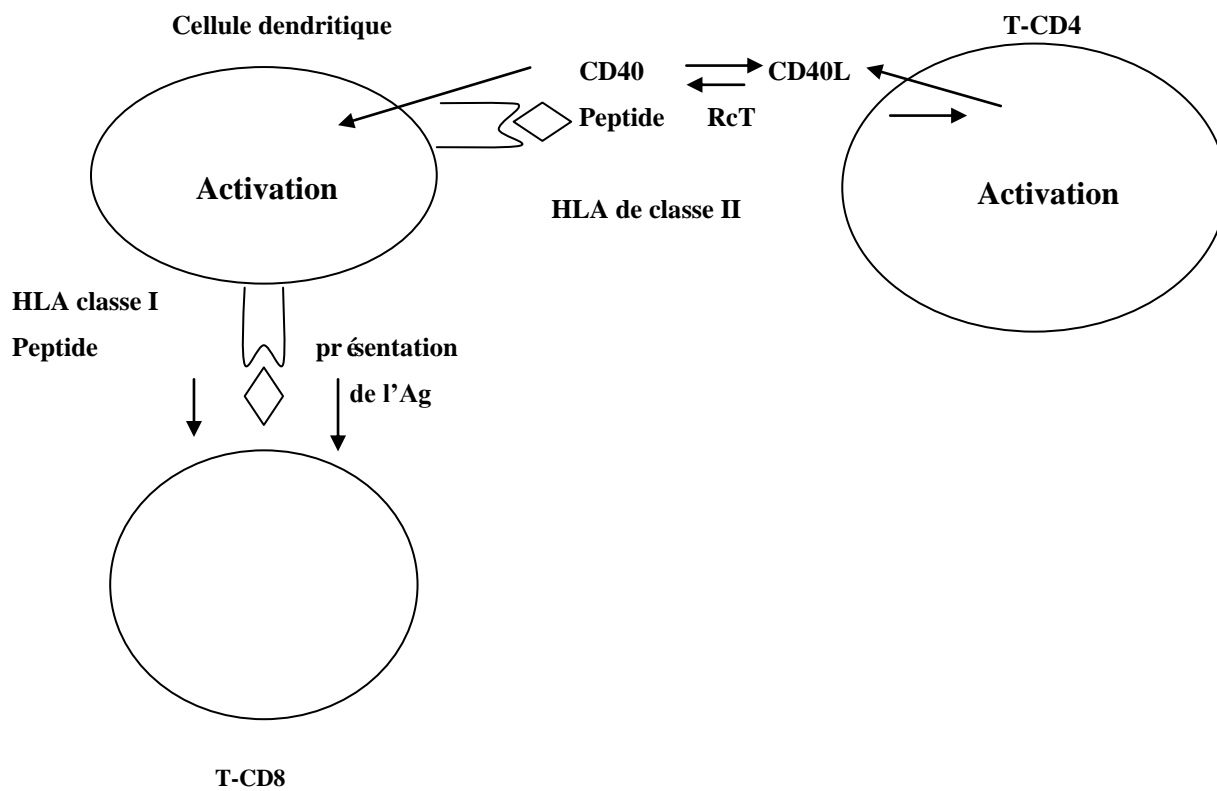
Signaux dangers

(Cellules apoptotiques, nécrotiques et/ou composants bactériens et viraux)



Cellules dendritiques

- Activation des cellules dendritiques dépendante des T-CD4



b) Rôle des T-CD4 dans les processus d'activation des T-CD8

Par l'intermédiaire de l'activation des cellules dendritiques :

- ❖ Les cellules dendritiques présentent des peptides endogènes associés à HLA de classe I aux T-CD8 mais également des peptides exogènes associés à HLA de classe II aux T-CD4.
- ❖ Lors de la présentation d'antigène aux T-CD4, les T-CD4 sont activées et activent à leur tour les cellules dendritiques par l'intermédiaire de l'interaction CD40-CD40 Ligand.

Par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines

- ❖ Les T-CD4 Helper de type Th1 jouent un rôle prédominant
- ❖ La sécrétion d'IFN gamma est le prototype des cytokines Th1

c) **Prolifération des T-CD8**

- ❖ **Très supérieure à la prolifération des T-CD4**
- ❖ **Pendant environ 1 semaine**
- ❖ **Suivie d'une mort massive des cellules ayant proliféré**
- ❖ **Entre le 7^e et le 30^e jour**
- ❖ **Par apoptose (AICD pour Activation Induced Cell Death)**
- ❖ **Mécanismes déclenchant la mort mal connu (déprivation d'antigène et/ou d'II2)**
- ❖ **Via l'interaction du couple mortel Fas-FasL**
- ❖ **Maintien d'un pool fixe de T-CD8 spécifiques, plus élevé et T-CD8 plus efficaces à la base d'une protection**

d) **Différenciation des T-CD8**

- ❖ **Passage du stade Pr é-CTL au stade CTL**
- ❖ **Accumulation de protéines de lyse dans des granules cytoplasmiques Perforine et granzymes (A et B)**
- ❖ **Lors de la reconnaissance de l'antigène sur la cible le, RcT transmet des signaux d'activation aux T-CD8**
- ❖ **Formation d'une synapse**
- ❖ **Dégranulation**
- ❖ **les granzymes** = Traversent des microcanaux formés par la perforine
= Ont pour cible les mitochondries
= Qui relarguent du cytochrome C
= Qui active les caspases
- ❖ **Il existe un deuxième mécanisme de lyse via Fas-FasL (qui requiert également la reconnaissance spécifique de l'antigène)**

e) **Mémoire immunitaire – Applications cliniques**

- ❖ **Les T-CD8 immuns sont plus nombreux et plus efficaces**
- ❖ **Rôle des T-CD4 pour le maintien de cette mémoire**
- ❖ **À la base d'une protection**
- ❖ **Possibilité de transfert adoptif (exemple : T-CD8 anti-EBV dans les lymphomes post-transplantation)**