





# **Immunité acquise coopération cellulaire**

*A. Toubert*





*Laboratoire d'Immunologie et  
d'Histocompatibilité, Hôpital Saint-Louis*

# Caractéristiques de l'immunité innée et acquise

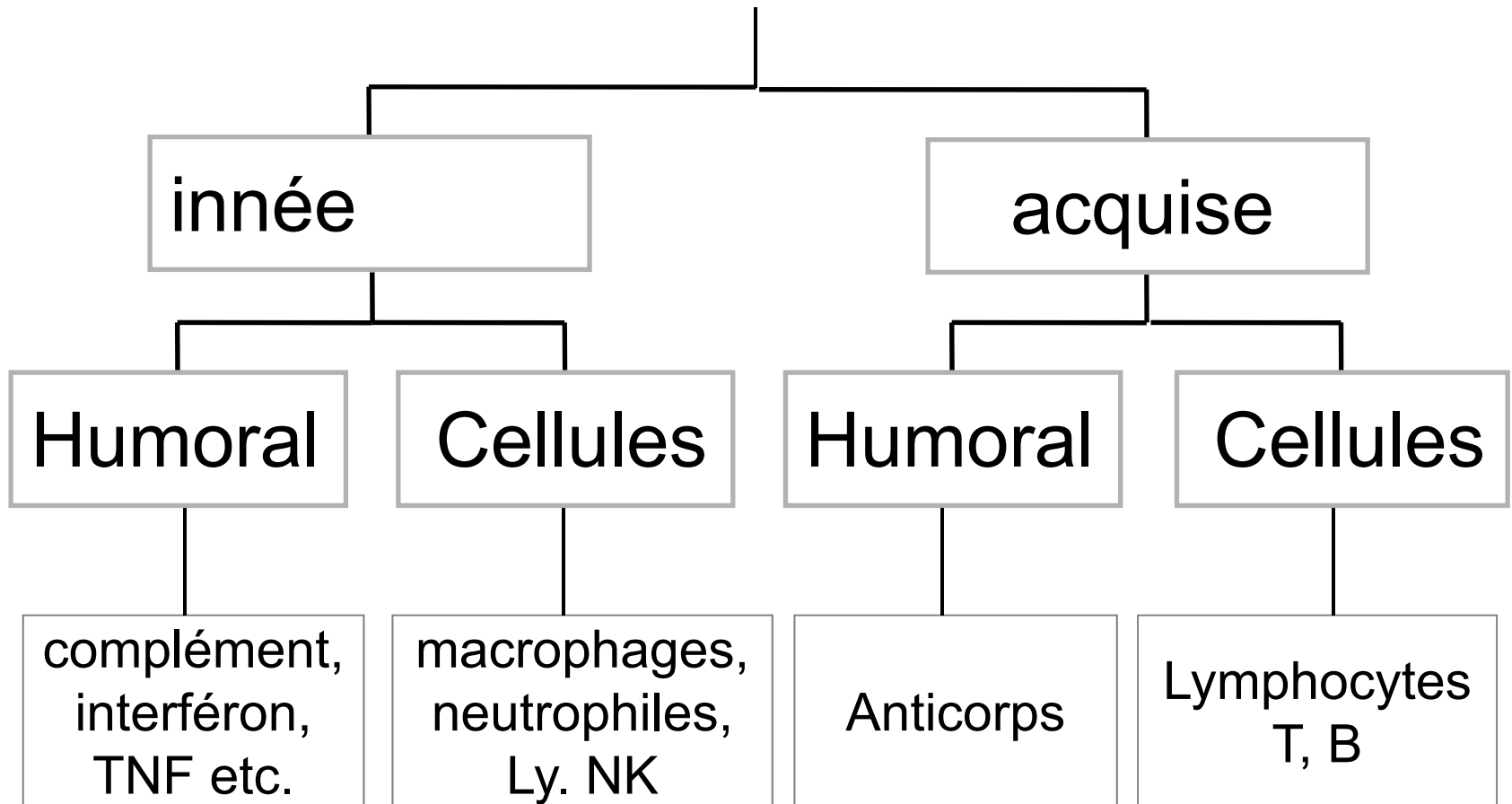
## Immunité innée

-  Indépendante de l'Ag
-  Pas de temps de latence
-  Pas spécifique de l'Ag
-  Pas de mémoire immunologique

## Immunité acquise

-  Dépendante de l'Ag
-  Temps de latence
-  Spécifique de l'Ag
-  Mémoire immunologique

# Composants de l'immunité innée et acquise



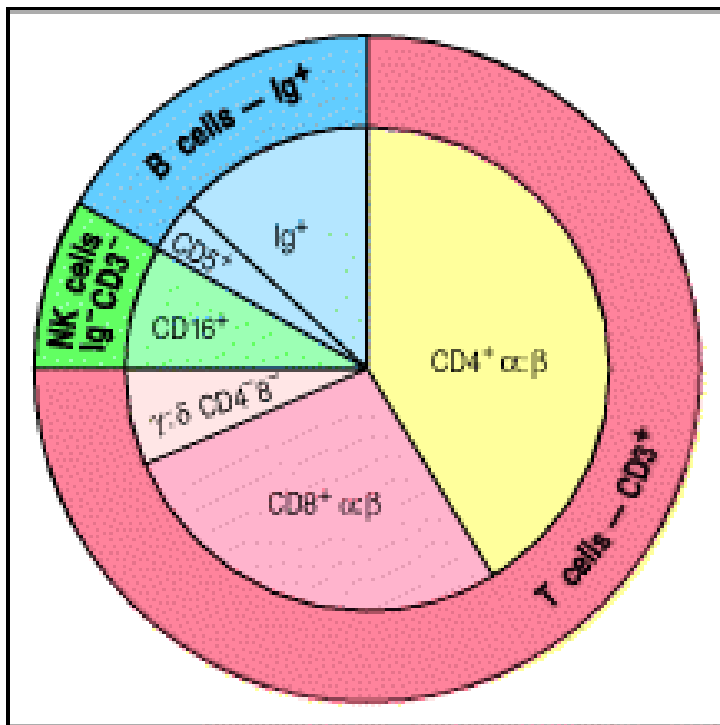
# Immunité acquise

- La **réponse innée** reconnaît des structures conservées entre différents pathogènes (ex: LPS)
- La **réponse acquise ou adaptative** répond à l'évolution des microorganismes et permet de reconnaître spécifiquement une infinité d'antigènes grâce aux **récepteurs spécifiques de l'antigène** des lymphocytes B (BCR) et T (TCR)

# Cellules de l'immunité acquise

- **Lymphocytes B** (marqueur CD19) , sécrètent des immunoglobulines ou anticorps, permettant l'élimination de microorganismes extracellulaires
- **Lymphocytes T** (marqueur CD3)
  - T « **helper** » ou « **auxiliaire** » (marqueur CD4) aidant la fonction d'autres cellules (B dans la production d'Ac)
  - T « **cytotoxiques** » (marqueur CD8) permettant la destruction de germes intracellulaires (virus)
  - T « **régulateurs** » (en particulier certains Ly. T CD4)

# Les sous-populations lymphocytaires sanguines



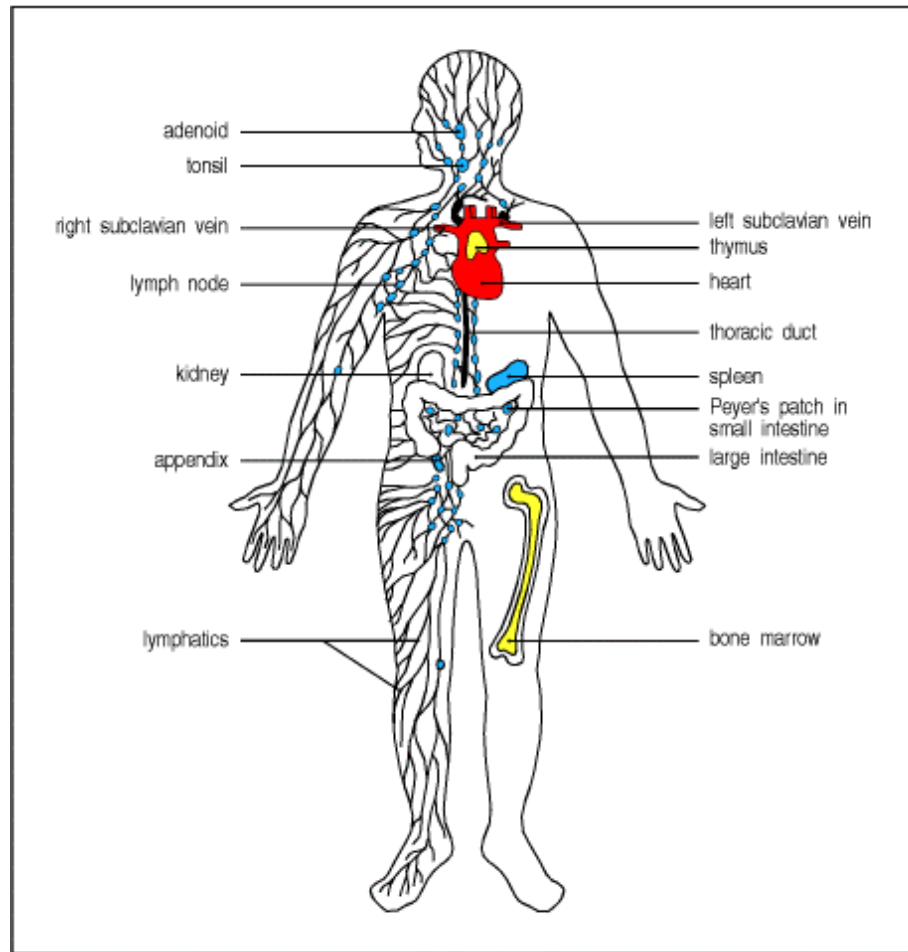
Numération lymphocytaire sanguine chez l'adulte normal

	%	Cell/ $\mu$ l
T CD3+	73% (58-88)	1340 (792-2458)
T CD3+ CD4+	45% (30-61)	823 (453-1573)
T CD3+ CD8+	28% (13-43)	515 (244-1049)
NK (CD3- CD16+CD56+)	15% (3-36)	257 (54-700)
B (CD19+)	12% (5-25)	200 (66-541)

# Développement des Ly. B et T

- Les Ly. se différencient dans les **organes lymphoïdes primaires**:
  - Lymphocytes B: moelle osseuse (« bone marrow »)
  - Lymphocytes T: thymus
- Les Ly. migrent ensuite vers les **organes ly. secondaires**: gg. , rate, système lymphoïde muqueux (MALT: « mucosal associated lymphoid tissue »)

# Distribution du tissu lymphoïde dans l'organisme

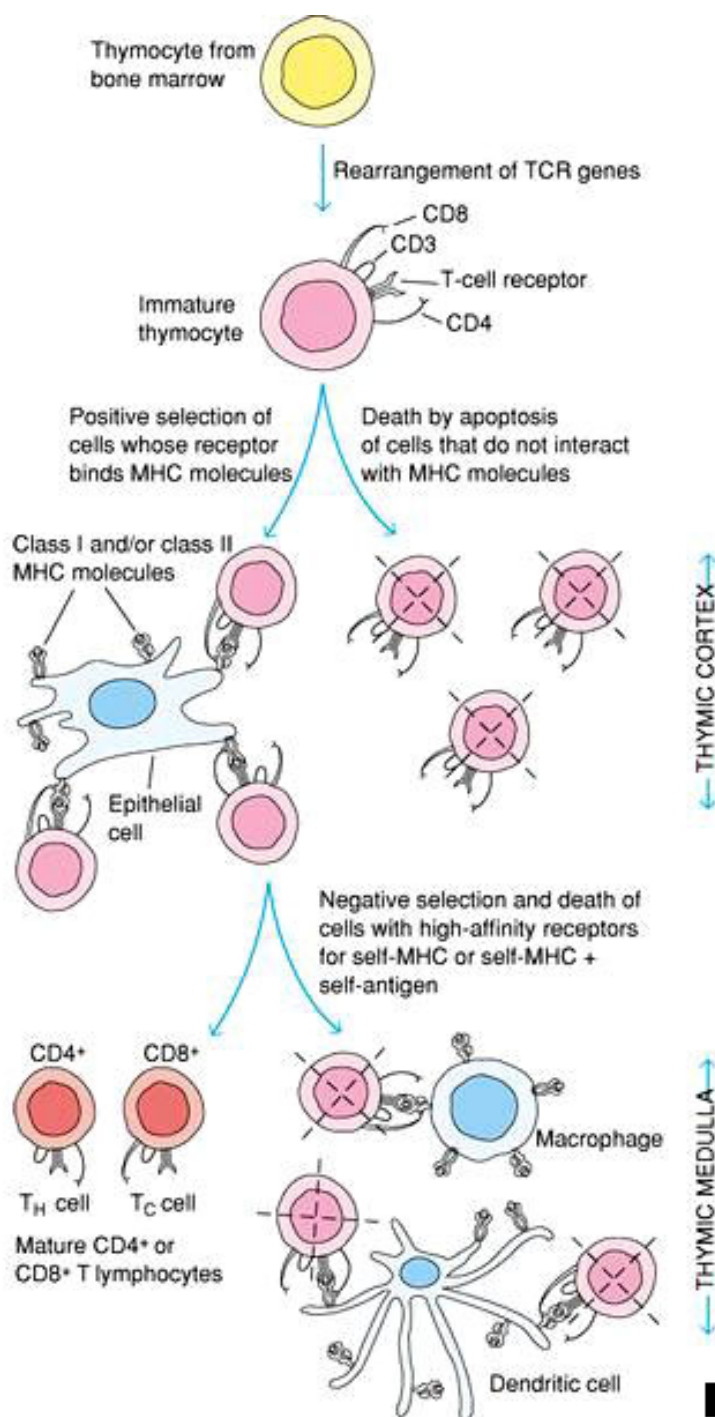




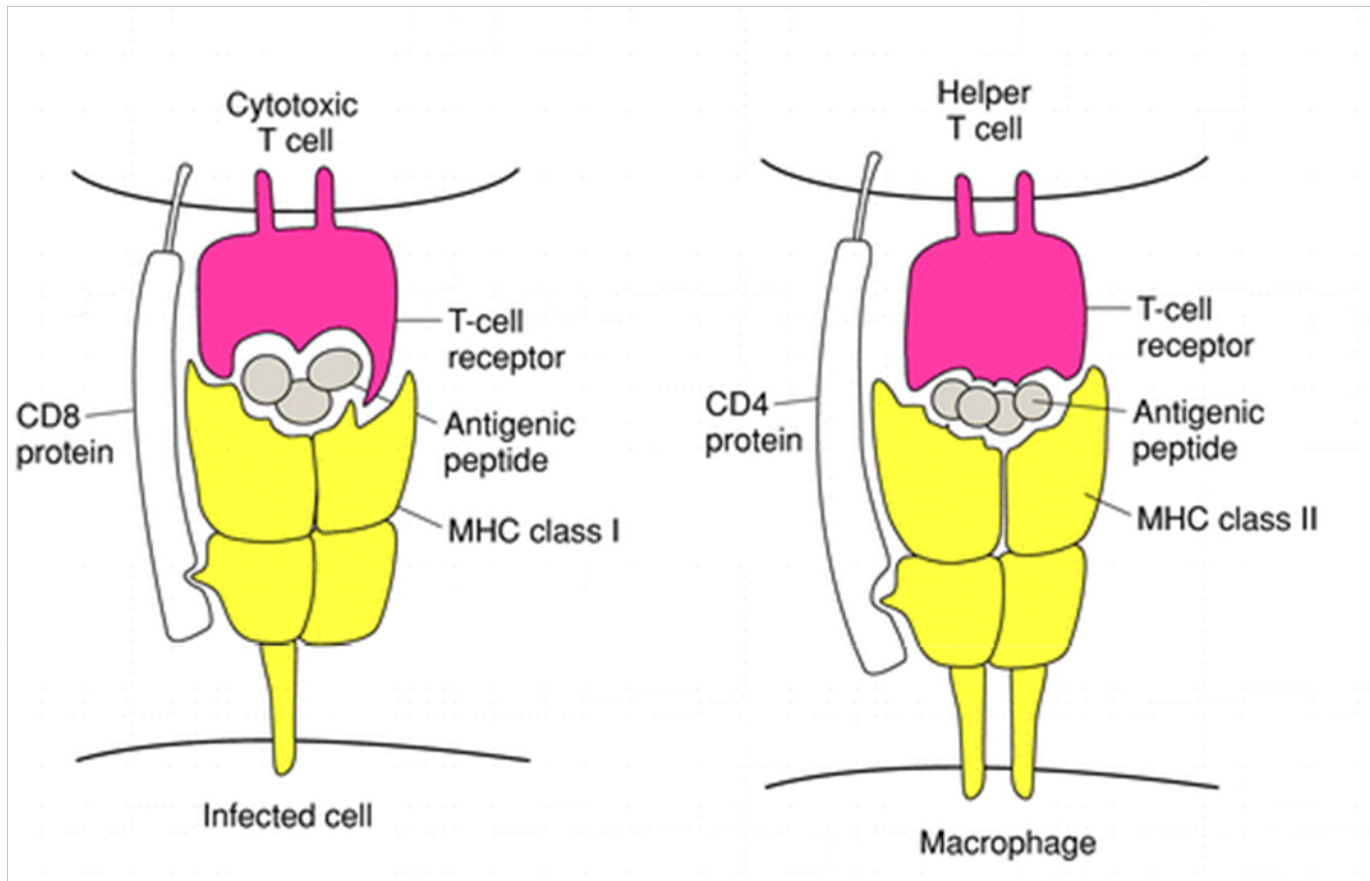
# Sélection Thymique

La **reconnaissance du Soi** conditionne **l'éducation** des thymocytes à plusieurs niveaux :

- Sélection positive : pour garder les cellules T capables de reconnaître le CMH du Soi.
- Sélection négative : pour éliminer les cellules T autoréactives.



# Reconnaissance des molécules HLA de Classe II et de Classe I par les lymphocytes T CD 4 et CD 8



# Immunité acquise

- Chaque lymphocyte porte un seul type de récepteur de **spécificité unique**
- L'interaction de forte affinité entre le récepteur spécifique d'un antigène induit **l'expansion clonale** de lymphocytes portant cette spécificité

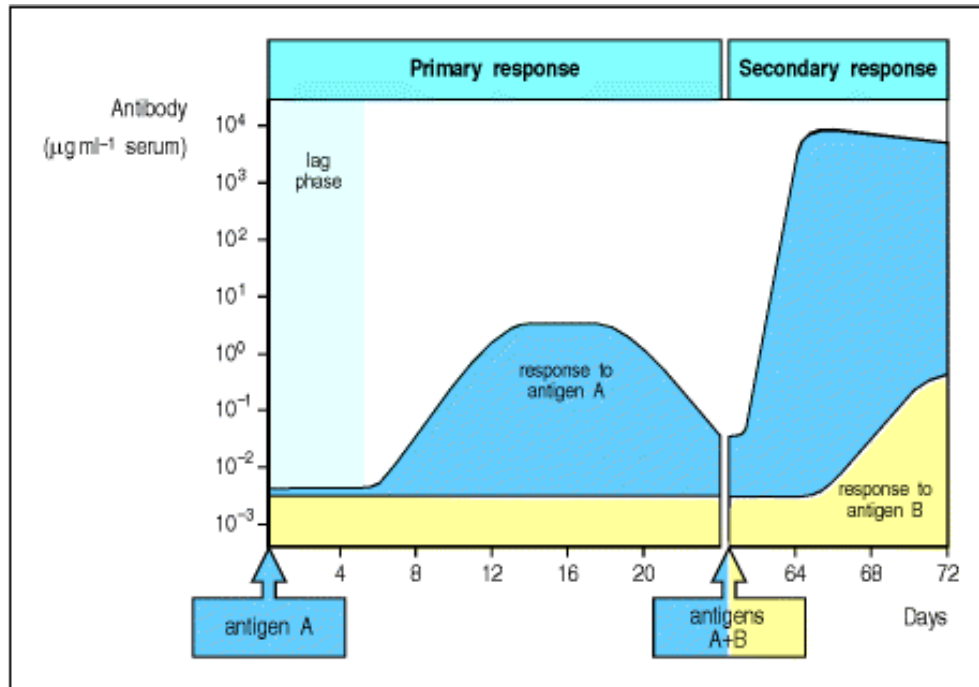
# Répertoire lymphocytaire

- Ensemble des Ly. de spécificités différentes
  - $10^{12}$  Ly. dans l'organisme
  - $10^8$  spécificités différentes de Ly.B
  - $2 \cdot 10^7$  Ly. T de spécificités différentes
  - **1 Ly. T/ $10^4$ - $10^6$  est spécifique d'un Ag donné**

# Expansion clonale

- 2 à 4 duplications/24h durant 3 à 5 jours
  - 1 lymphocyte naïf donne naissance à 1000 cellules filles de même spécificité = **clone**
- Après l'activation de lymphocytes naïfs, l'expansion clonale dure 4 à 5 jours
  - **délai** dans l'établissement de la réponse adaptative
  - après l'expansion clonale et la phase effectrice, la réponse est contrôlée par la mort des cellules effectrices (**apoptose**) mais persistent des **cellules mémoires**.

# Mémoire immunitaire

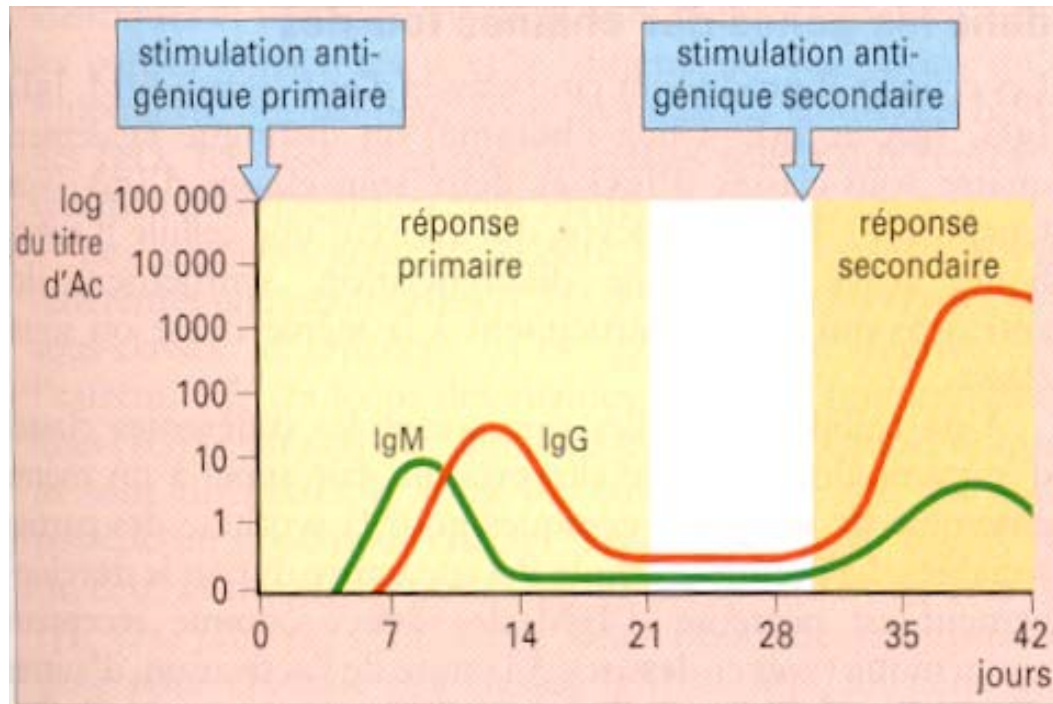


## Réponse secondaire

- + rapide (4j)
- + intense
- + prolongée
- Plus forte affinité

# Evolution de la réponse AC après un contact antigénique

Antigène thymodépendant



IgM ou IgG: même spécificité antigénique

→ ACs { de même idiotype  
d'isotypes différents

# Le système immunitaire en action

- **Initiation de la réponse** : Coopérations cellulaires entre cellule présentatrice d'antigène (CPA) et Ly.T
- **Expansion clonale et coopération cellulaire**:
  - Coopération entre Ly. Th et Ly. B
  - Coopération entre Th et autres Ly. T
- **Phase effectrice** :
  - Les différents lymphocytes helper: Th1, Th2 et cytokines
  - Les cellules cytotoxiques (CTL)



# Le système immunitaire en action

- **Initiation de la réponse** : Coopérations cellulaires entre cellule présentatrice d'antigène (CPA) et Ly.T
- **Expansion clonale**:
  - Coopération entre Ly. Th et Ly. B
  - Coopération entre Th et autres Ly. T
- **Phase effectrice** :
  - Les différents lymphocytes helper: Th1, Th2 et cytokines
  - Les cellules cytotoxiques (CTL)

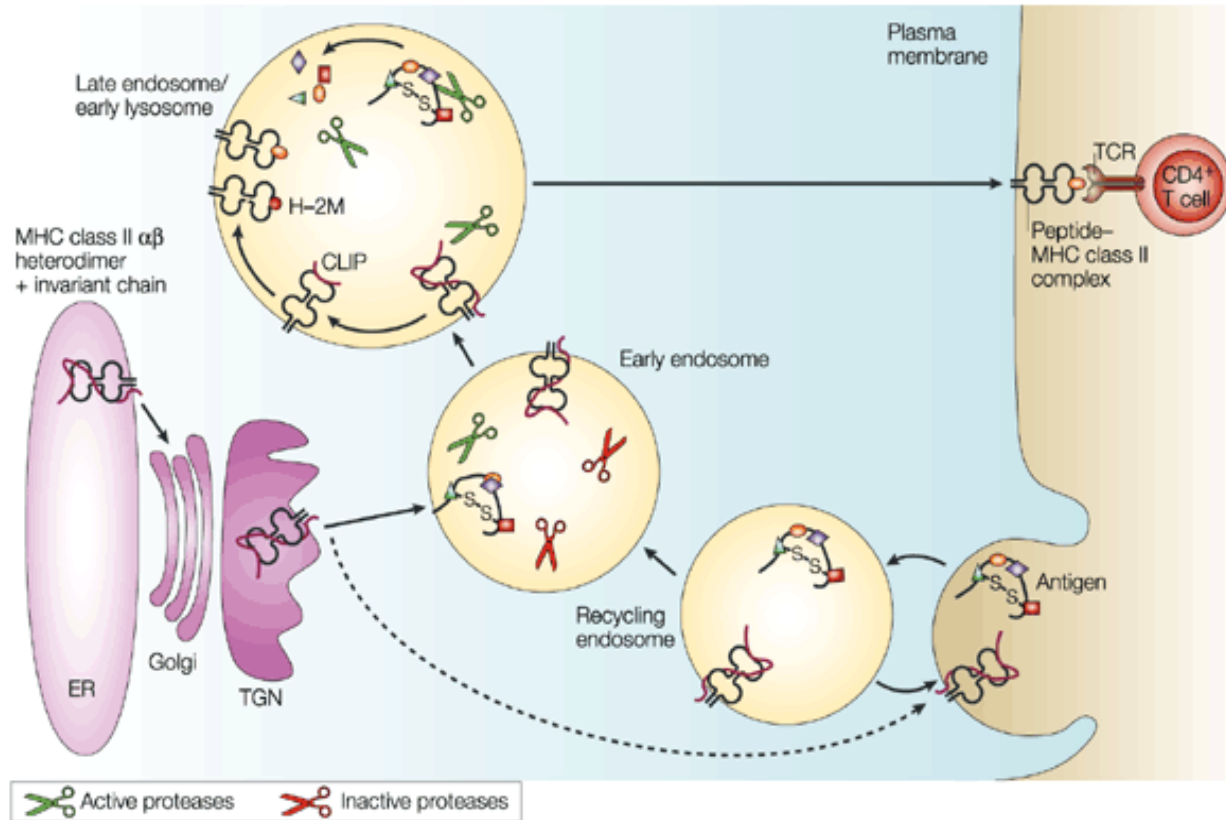
# Immunité adaptative

- **L'initiation de la réponse immune a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires : gg., rate, système lymphoïde muqueux (MALT)**
- **La réponse T est initiée par la cellule présentatrice d'Ag (CPA) activée**

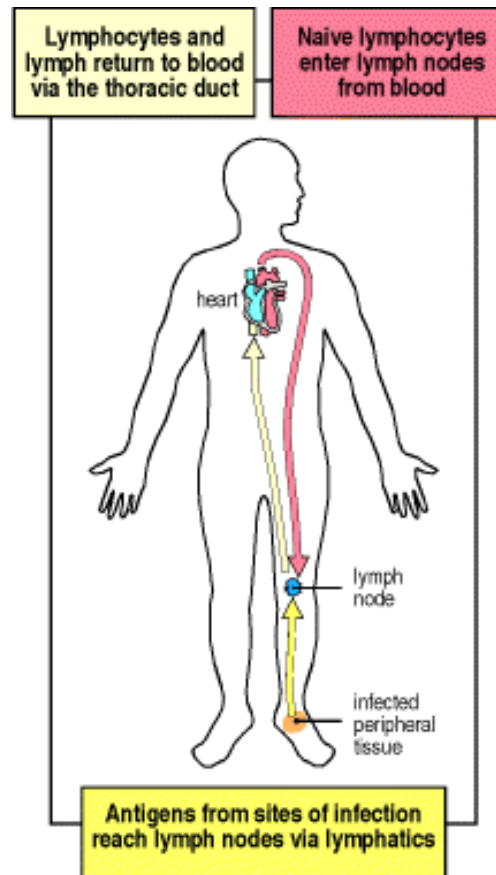
# Immunité adaptative

- Initiation de la réponse immune :
  - en **contact avec la cellule présentatrice d'Ag** (**cellule dendritique**, macrophage, cellule B) **qui exprime des molécules HLA de classe II de façon constitutive**
  - **Ly. T naïf** → **Ly. T effecteur**
    - T helper (CD4)
      - TH1 : immunité cellulaire
      - TH2 : production d'anticorps, coopération T:B
    - T cytotoxique (CD8)

# Schéma du chargement en peptide sur les molécules de classe II



# Les lymphocytes circulants rencontrent l'antigène dans les organes périphériques secondaires

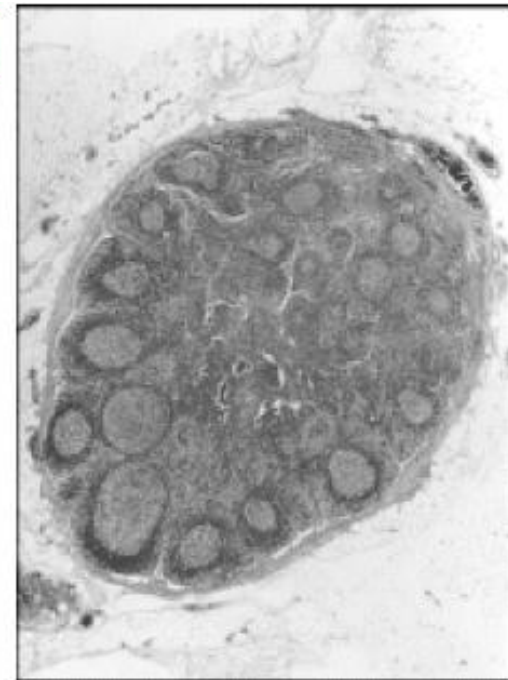
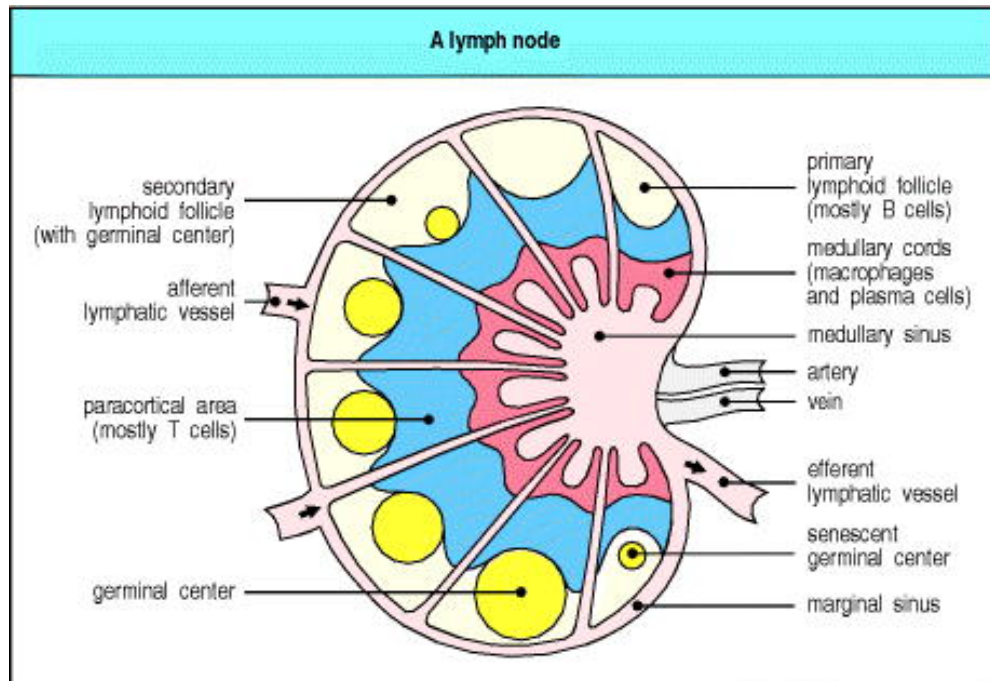


Les Ly. retournent vers le sang via le canal thoracique

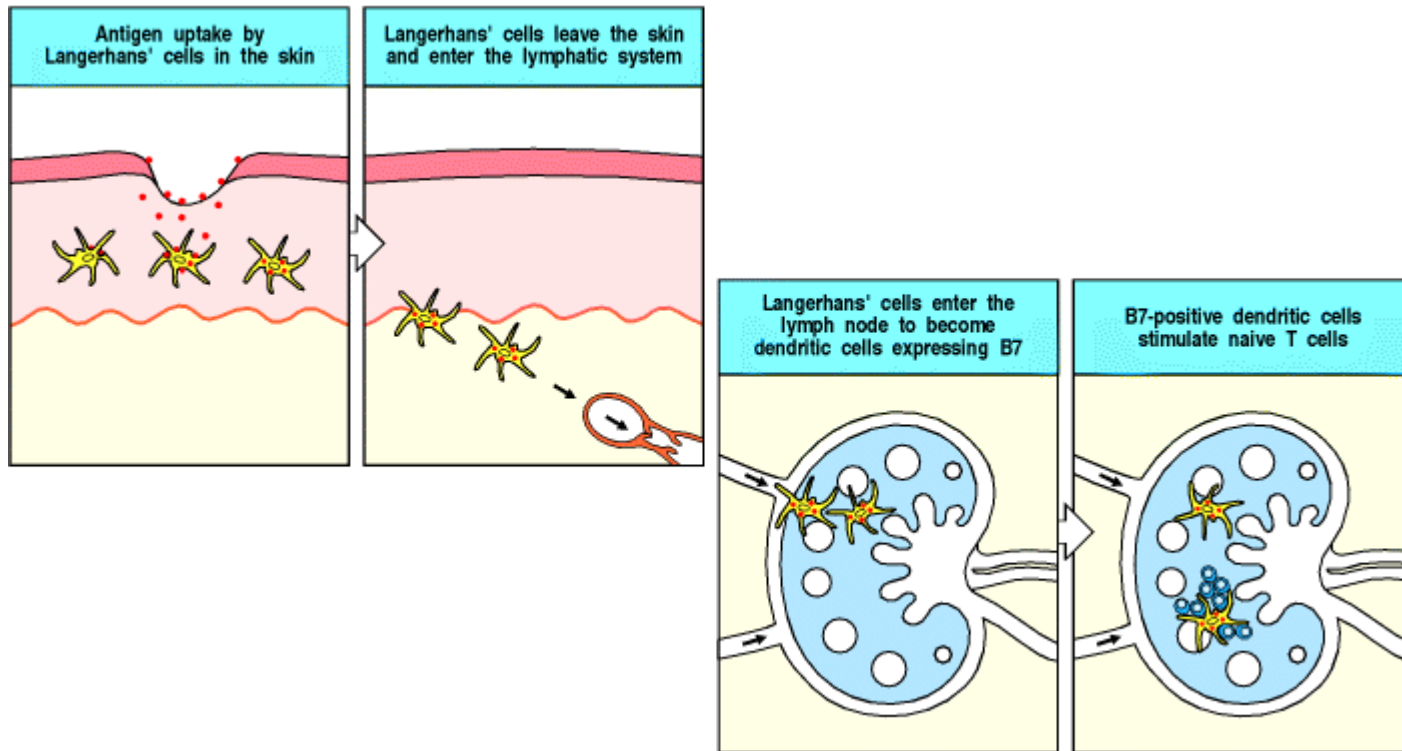
Les lymphocytes entrent dans le gg. à partir du sang

L'antigène atteint le gg. par voie lymphatique

# Le ganglion lymphatique

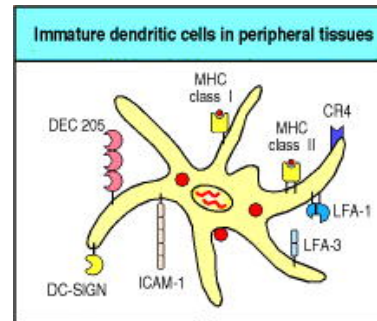


# Les cellules dendritiques migrent et initient la réponse immune spécifique

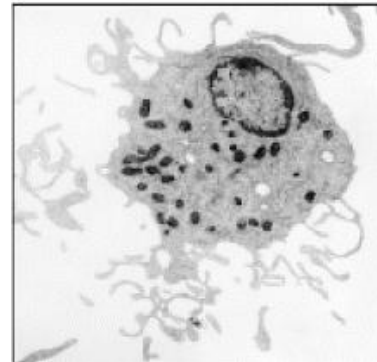
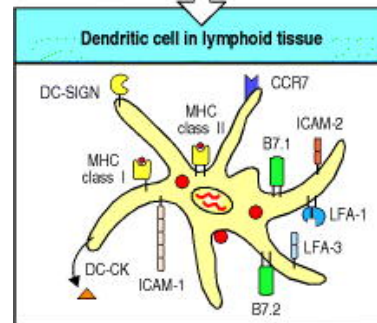


# Maturation des cellules dendritiques

**CD immature (tissus)**  
**Capacités de capture+++**  
**Expression CMH +**  
**Molécules costimulation-**



**CD mature (gg)**  
**Capacités de capture+/-**  
**Expression CMH I ET II +++**  
**Molécules costimulation+++**





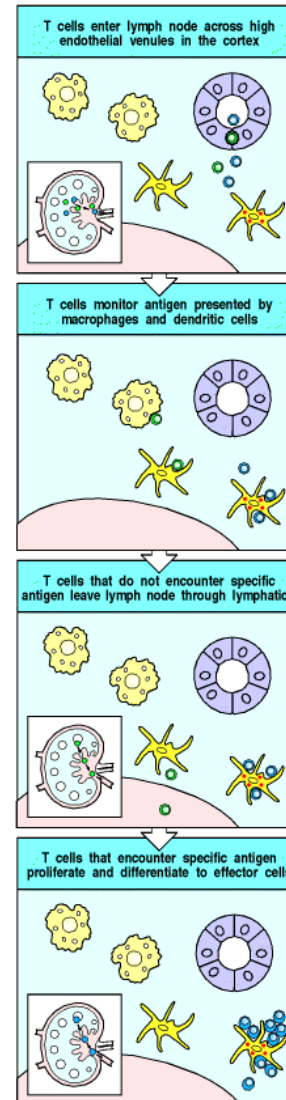
# Les cellules T naives rencontrent l'antigène durant leur recirculation à travers les organes lymphoïdes

Le LyT entre dans le gg. (« homing »)

Le LyT surveille la présentation antigénique par les CD et les macrophages  
( $10^{-4}$  à  $10^{-6}$  LyT naïf spécifique d'un Ag)

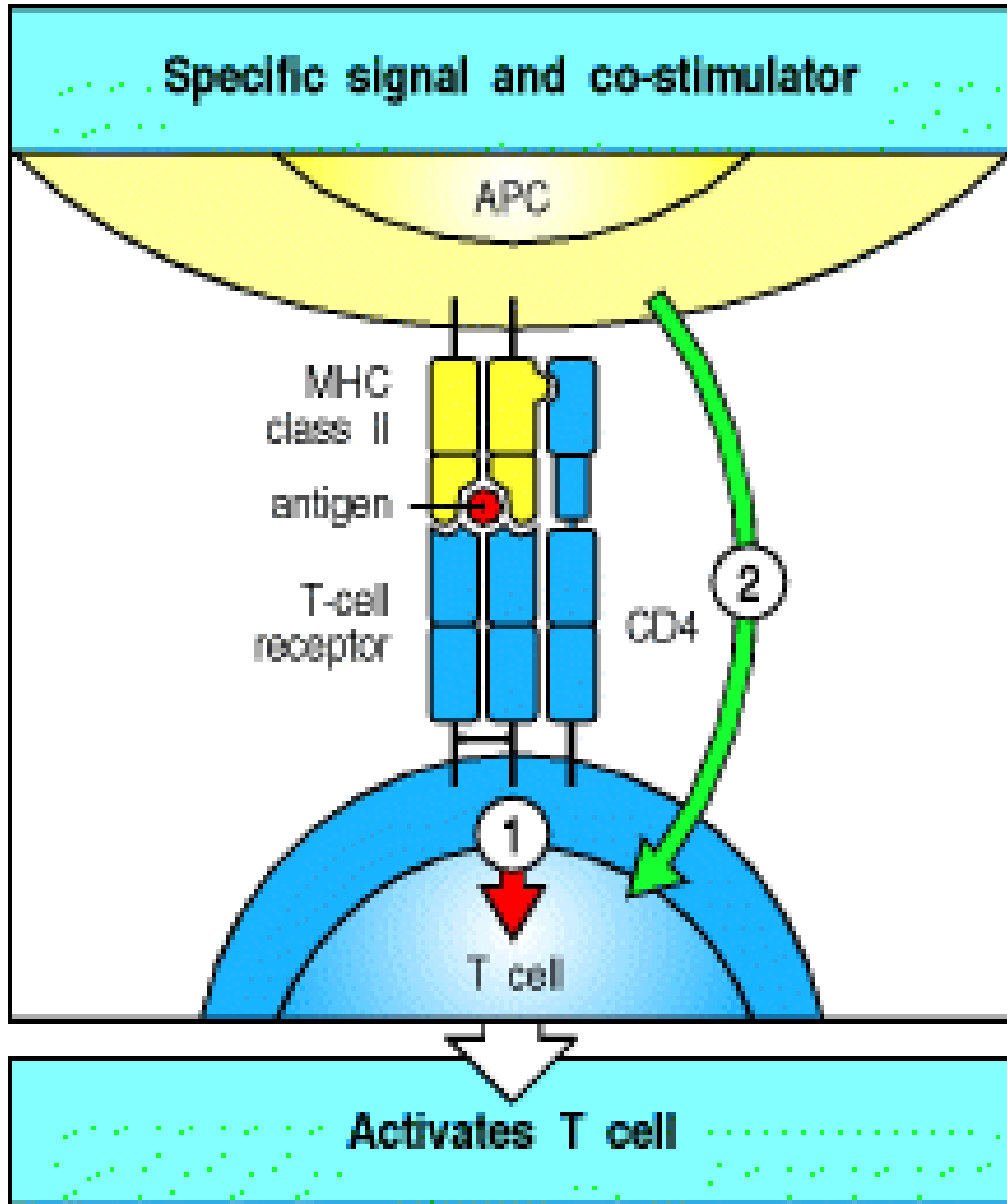
En l'absence de reconnaissance spécifique de l'Ag, le LyT sort du gg.

Le LyT qui rencontre un Ag devient activé et se différencie en LyT effecteur



# **Immunité adaptative**

- **L'activation du lymphocyte T spécifique d'antigène nécessite un signal de co-stimulation**

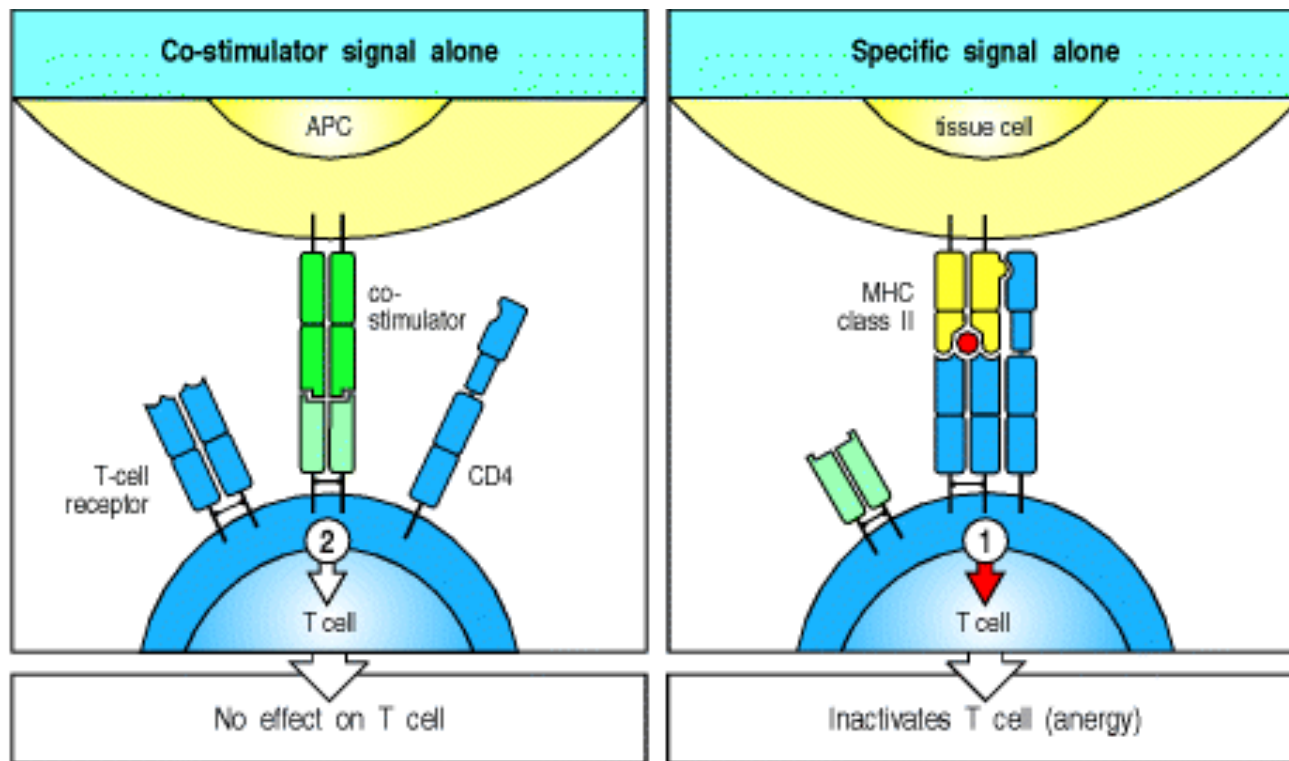


**Signaux « 2 » les plus fréquents:**

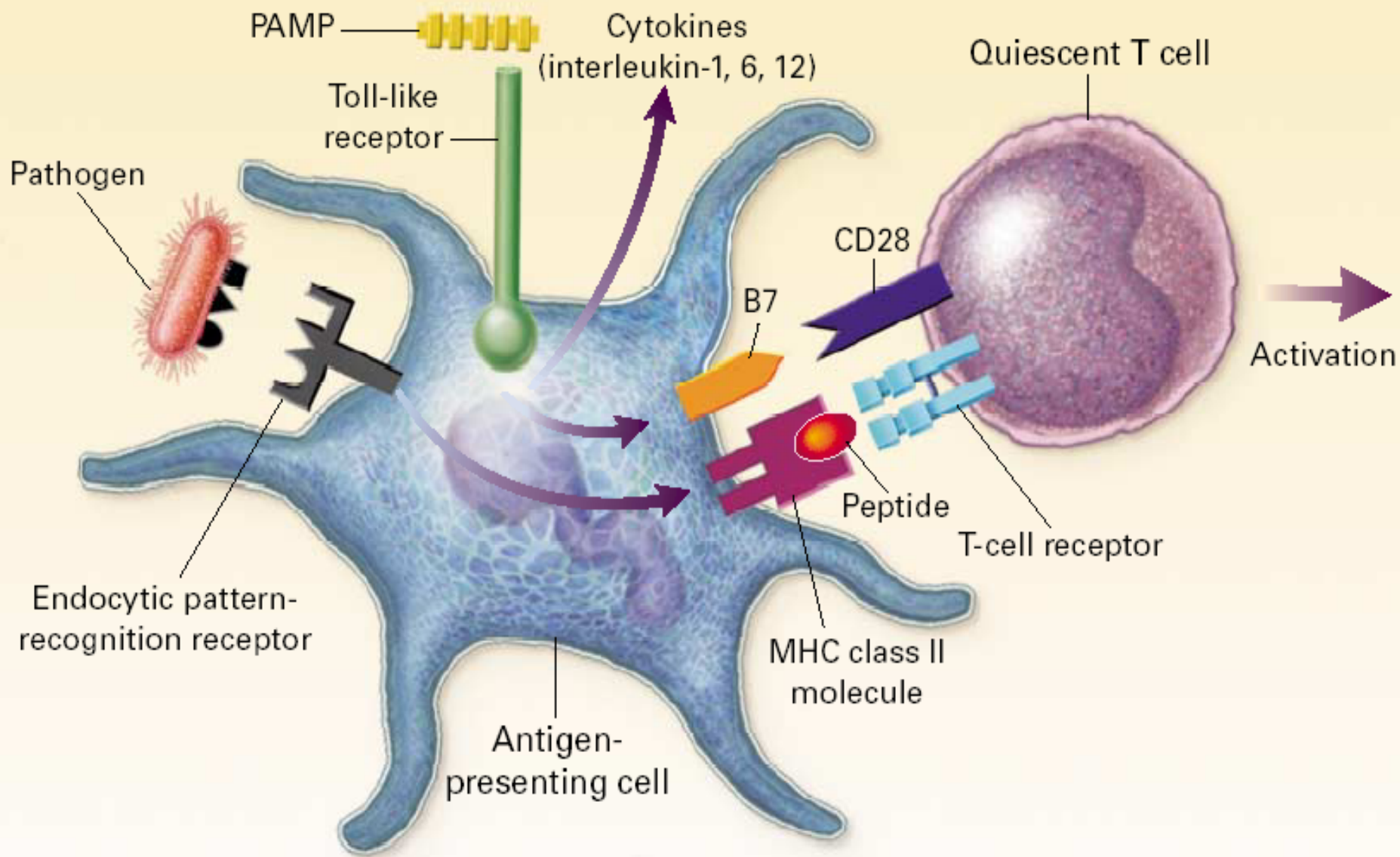
-Molécules B7 (CD80 et CD86) sur la CPA et CD28 sur le Ly. T

-Molécule CD40 sur la CPA et CD40ligand (CD40L) sur le Ly.T

# L'activation lymphocytaire T requiert habituellement 2 signaux



La reconnaissance MHC-peptide/TCR en l'absence de signal de costimulation conduit à l'anergie du ly. T



*New England Journal of Medicine 2000*

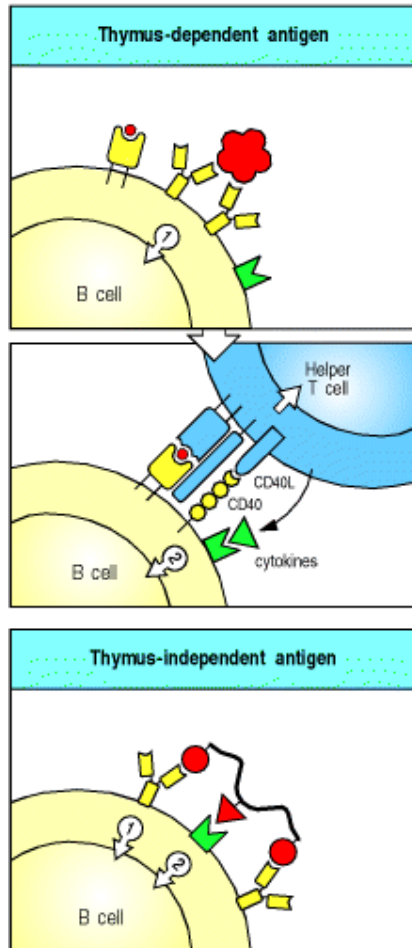
# Le système immunitaire en action

- **Initiation de la réponse** : Coopérations cellulaires entre cellule présentatrice d'antigène (CPA) et Ly.T
- **Expansion clonale**:
  - Coopération entre Ly. Th et Ly. B
  - Coopération entre Th et autres Ly. T
- **Phase effectrice** :
  - Les différents lymphocytes helper: Th1, Th2 et cytokines
  - Les cellules cytotoxiques (CTL)

# **Immunité adaptative: coopération T-B**

- **Une coopération entre lymphocytes T (Th) et lymphocytes B est nécessaire pour les réponses Ly. B (production d'anticorps) vis-à-vis des Ag T  
« dépendants »**

# Coopérations entre Ly.Th et Ly. B



## Antigènes thymo-dépendants

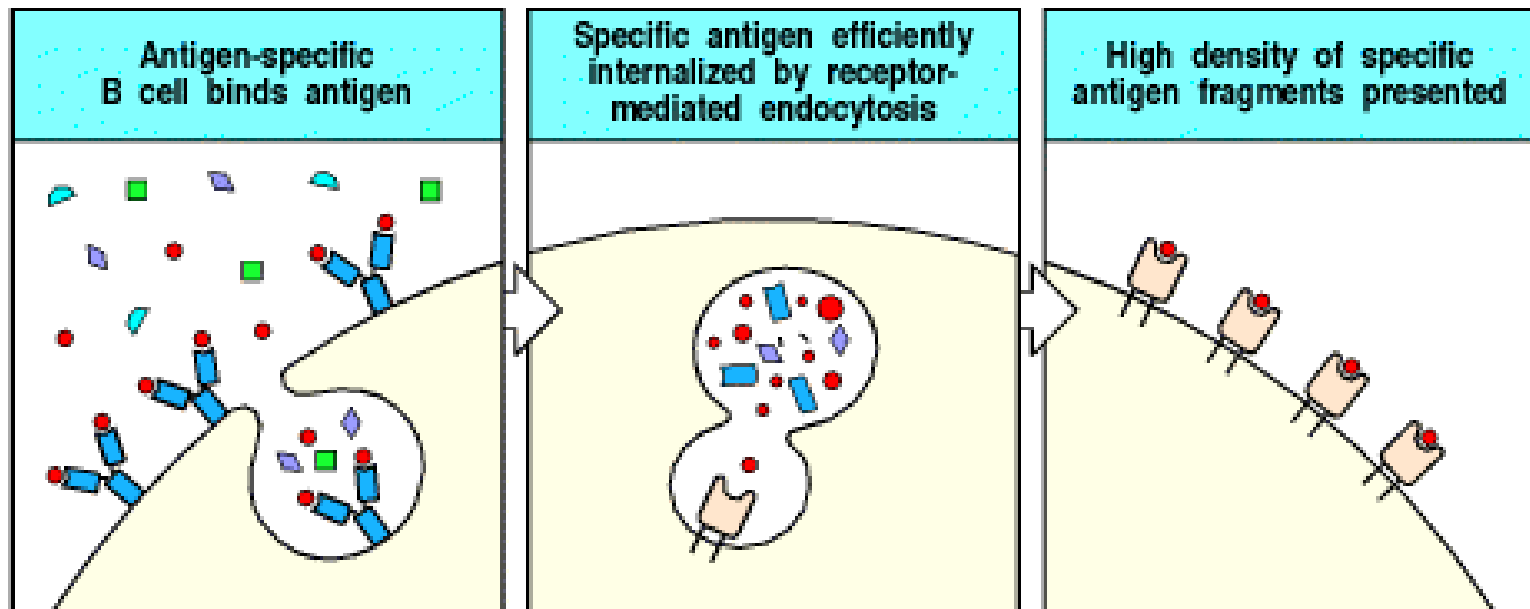
- La réponse Ac. vis-à-vis d'un Ag. proteique nécessite l'activation d'un Ly. T « helper » ou auxiliaire
- L'Ag. fixé à l'Ig de surface est internalisé (1), dégradé en peptides présentés par le CMH de classe II
- Le Th activé adresse des signaux d'activation au Ly. B (2)

## Antigènes thymo-indépendants

- Des épitopes répétitifs sur l'antigène induisent un cross-linking du BCR (1) et l'activation du Ly. B (2)

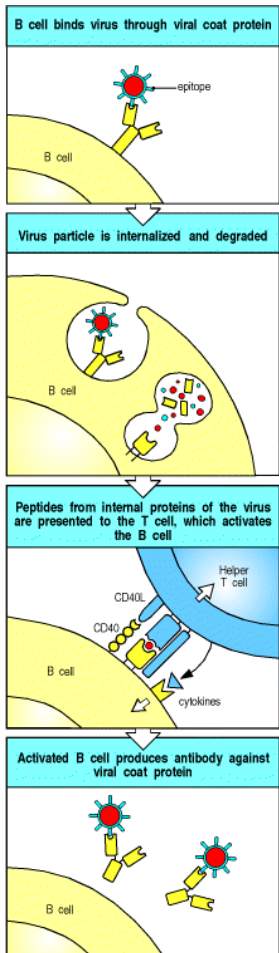


# Le récepteur spécifique de l'Ag « BCR » importe l'Ag dans les endosomes tardifs



Le Ly. B lie l'Ag spécifique par le biais de l'Ig de surface ou BCR, l'internalise et le dégrade pour permettre sa présentation par les molécules de CMH II

# Coopérations entre Ly.Th et Ly. B

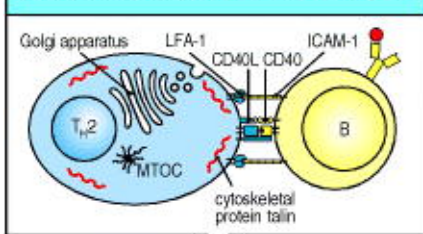


**Le peptide reconnu par le Ly. Th et l'épitope reconnu par l'Ac du Ly. B proviennent du même pathogène mais parfois de protéines différentes:**

- Protéine interne du virus pour la reconnaissance par le Ly.T
- Protéine de la enveloppe virale pour la reconnaissance Ac
- Le Ly. B concentre l'Ag pour une meilleure efficacité de la réponse

# Coopérations entre Ly.Th et Ly. B

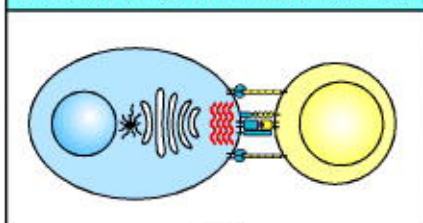
Helper T cell ( $T_H2$ ) adheres to the B cell and begins to synthesize IL-4 and CD40 ligand



Specific recognition between T cell and B cell



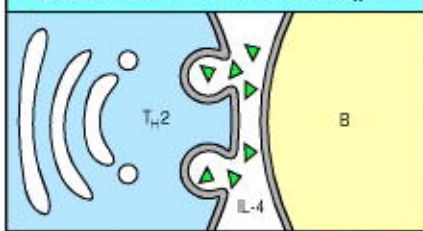
The  $T_H2$  cell reorients its cytoskeleton and secretory apparatus towards the B cell



Stain for talin



IL-4 is released into and is confined to the space between the B cell and the  $T_H2$  cell



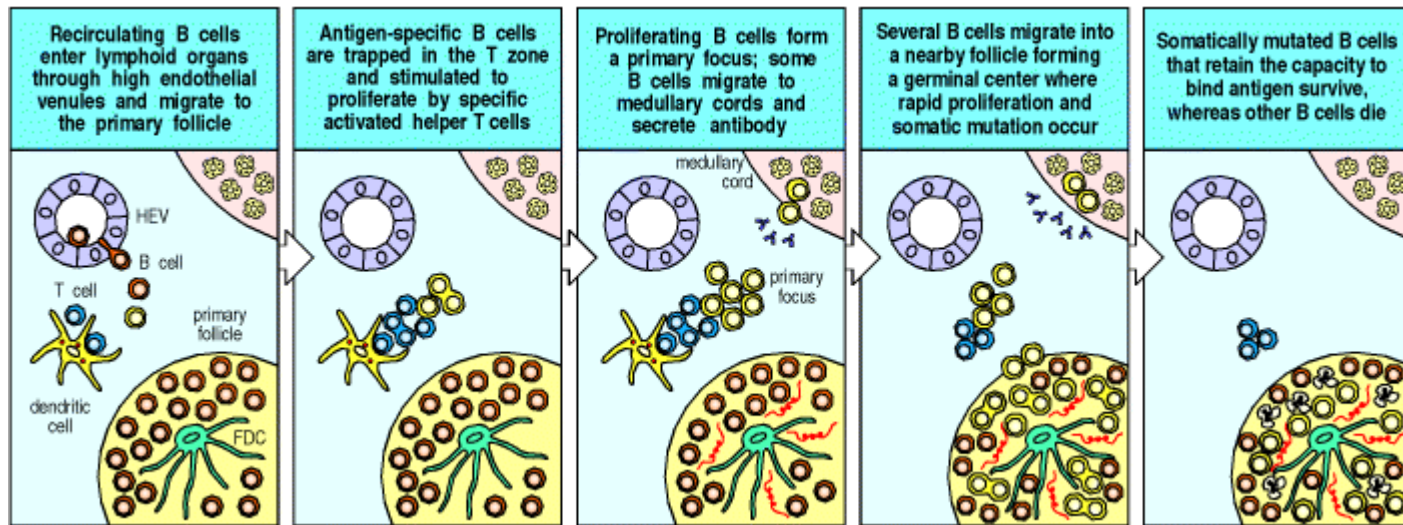
Stain for IL-4



L'association entre CD40 (Ly.B) et CD40L (Ly.Th) est essentielle pour l'expansion clonale des Ly.B

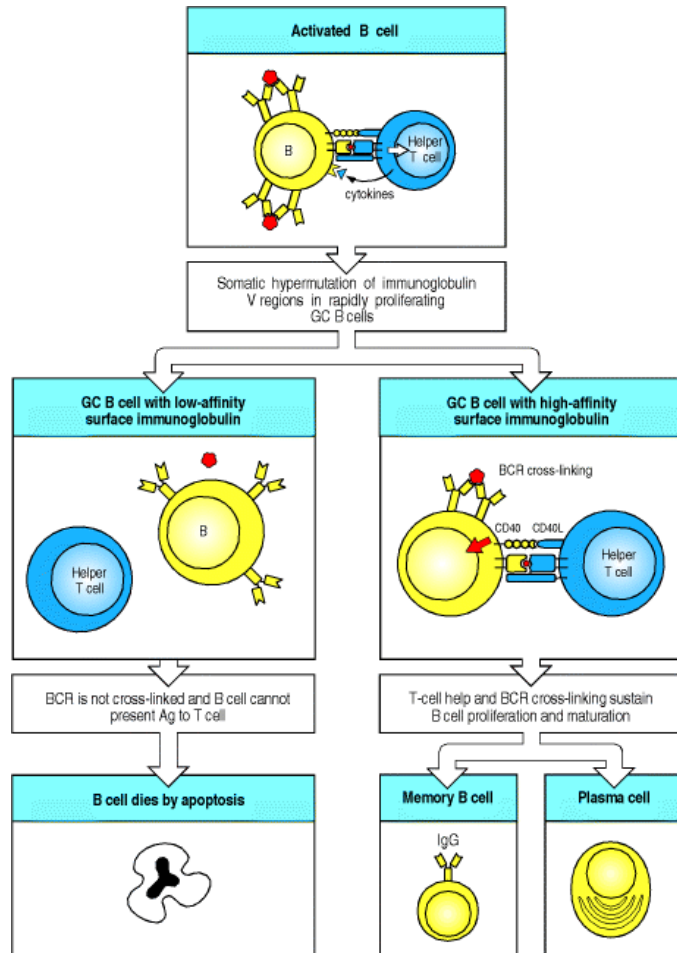
L'IL-4 est sécrétée par le Ly.Th ( $Th2$ ) de façon polarisée et permet l'activation des Ly.B spécifiques de l'Ag

# Coopérations entre Ly.Th et Ly. B



- Les Ly. B sont arrêtés dans la zone gg paracorticale riche en Ly. T
- Forment un follicule primaire
- Puis certains des Ly. B forment un centre germinatifs

# Interactions Th-LyB

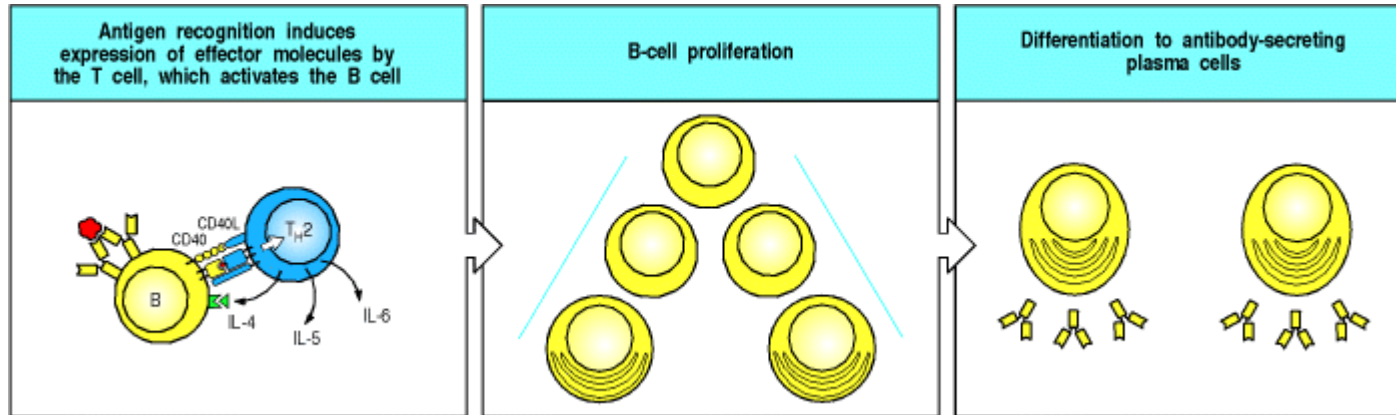


Ly. B activ e par Ly. Th

Mutation somatique des gènes des régions variables des Ig dans les Ly. B proliférant dans les centres germinatifs

- Sélection et prolifération des Ly. B ayant un récepteur de haute affinité
- Switch isotypique

# Coopérations entre Ly.Th et Ly. B



- Les cytokines IL-5 et IL-6 secrétées par le Ly.Th interviennent à des stades tardifs de l'activation Ly.B
- La commutation isotypique est initiée par le signal CD40/CD40L et influencée par des cytokines:
  - IL-4: favorise IgE
  - IFN- $\gamma$ : IgG (Ac opsonisants, IgG1 et IgG3)
  - TGF- $\beta$  (tissus muqueux): favorise IgA

# Le système immunitaire en action

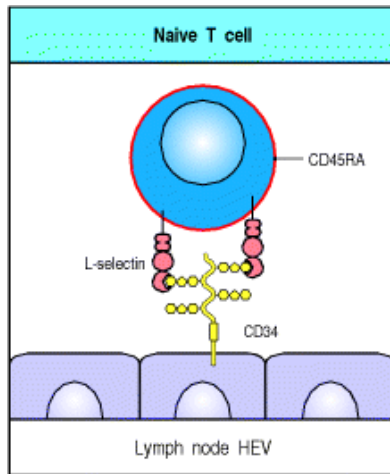
- **Initiation de la réponse** : Coopérations cellulaires entre cellule présentatrice d'antigène (CPA) et Ly.T
- **Expansion clonale**:
  - Coopération entre Ly. Th et Ly. B
  - Coopération entre Th et autres Ly. T
- **Phase effectrice** :
  - Les différents lymphocytes helper: Th1, Th2 et cytokines
  - Les cellules cytotoxiques (CTL)

# Immunité adaptative

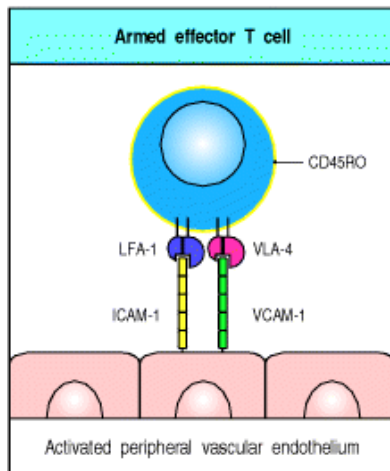
- **La phase effectrice des Ly. T:**
  - **Notion de lymphocytes « activés » ou effecteurs**
  - **Les cytokines**
  - **L'immunité cellulaire CD8 et les fonctions cytotoxiques**



# Cellules T naïves et effectrices



Ly T naïf : migration dans les gg lymphatiques



Ly T activé : migration dans les tissus périphériques

# Cytokines ou Interleukines

- **Polypeptides secrétés par des cellules activées:**
  - Soit par une réaction spécifique (Ag)
  - Soit par des contacts cellulaires
  - Soit par des substances chimiques (endotoxines)

# Cytokines ou Interleukines

- Agissent à **faible concentration** ( $10^{-10}$ - $10^{-15}$  M)
- Exercent leur **effet à distance**:
  - **Autocrine** : sur les cellules qui les produisent
  - **Paracrine** : sur les cellules proches de l'environnement
  - **Endocrine** : sur l'ensemble des cellules de l'organisme (hormone).

# Cytokines ou Interleukines

- **Action en cascade** : les cellules cibles peuvent sécréter d'autres cytokines
- **Effet pleiotropique** : effets biologiques multiples (immunité, inflammation, fièvre, croissance et différenciation cellulaire...) en fonction du tissu cible par le biais de **récepteurs**
- **Effet redondant** : certaines chaînes de récepteurs communes à différentes cytokines (ex: chaîne  $\gamma$  du récepteur à IL-2, IL-7, IL-15).

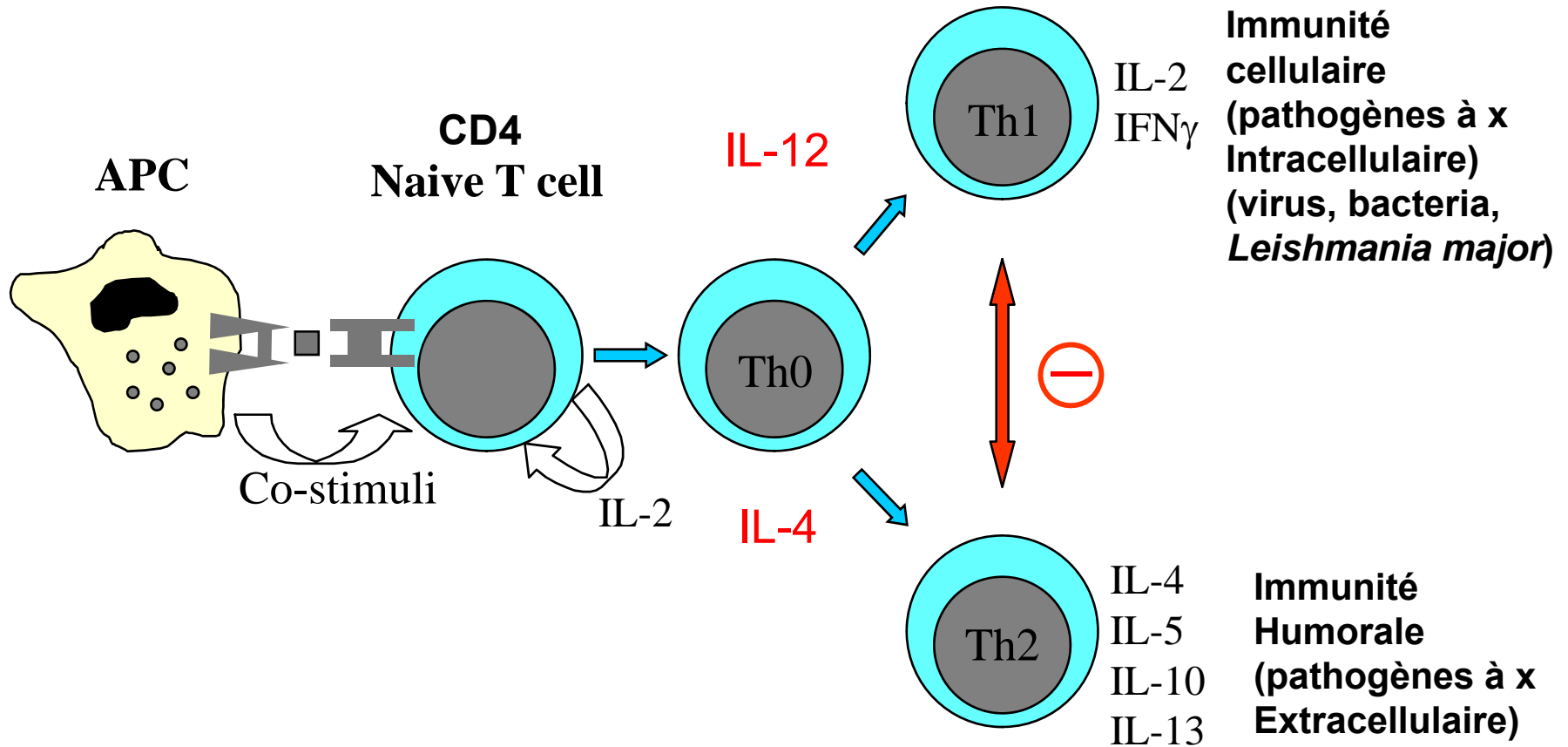
# Cytokines ou Interleukines

- **Les cytokines de l'hématopoïèse**
  - IL-3, IL-7, G-CSF, M-CSF, GM-CSF
- **Les cytokines de l'inflammation**
  - IL-1
  - IL-6
  - TNF- $\alpha$

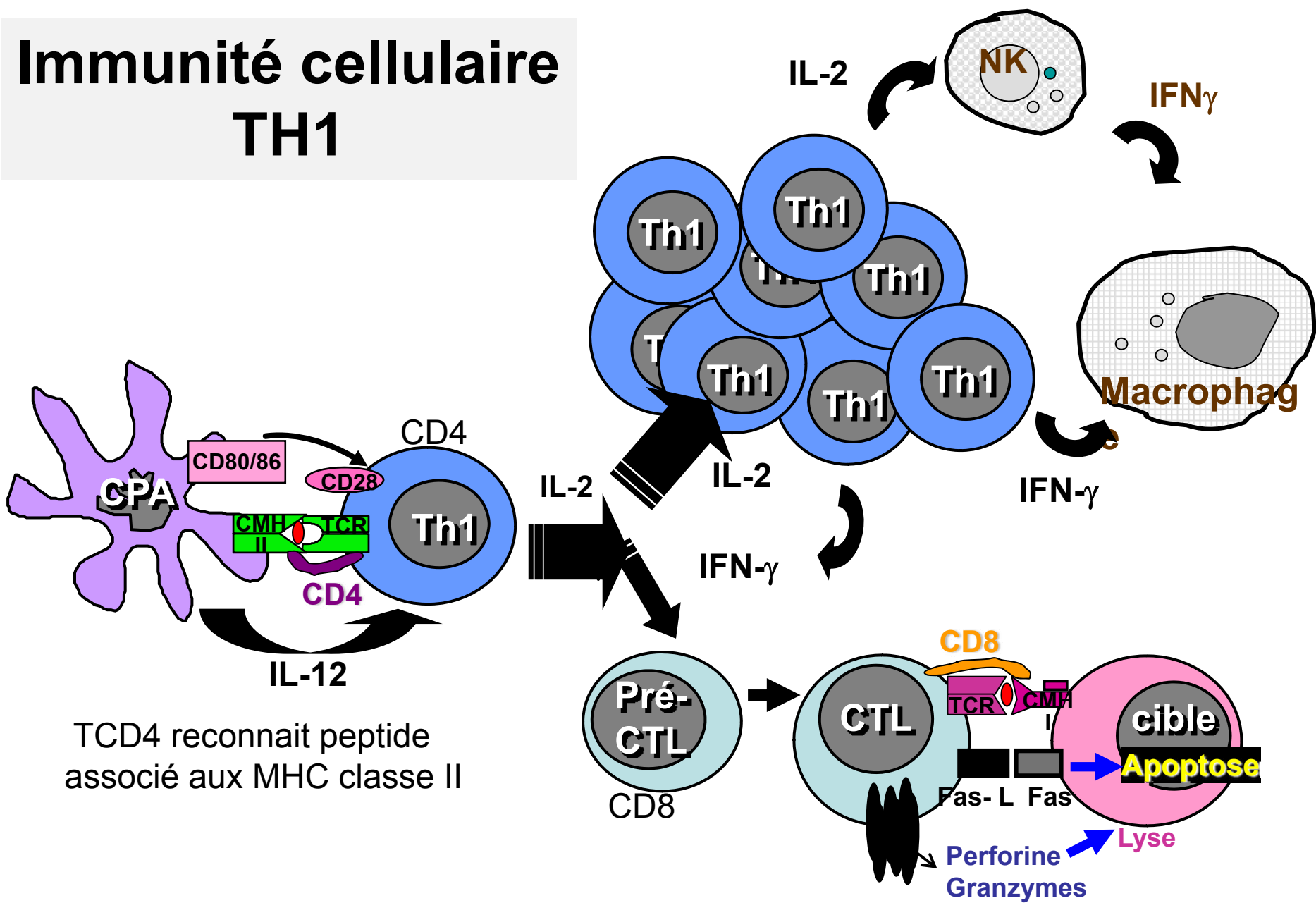
# Cytokines ou Interleukines

- **Cytokines de la réponse immune**
  - Produites par les **CPA**
    - IL-1, IL-6, IL-8, IL-12
  - Produites par les **Th1**
    - IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  et  $\beta$
  - Produites par les **Th2**
    - IL-4, IL-10, IL-13
  - Produites par les Ly effecteurs **CD8 et/ou NK**
    - IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  et  $\beta$

# CD4: polarisation TH1 / TH2



# Immunité cellulaire TH1

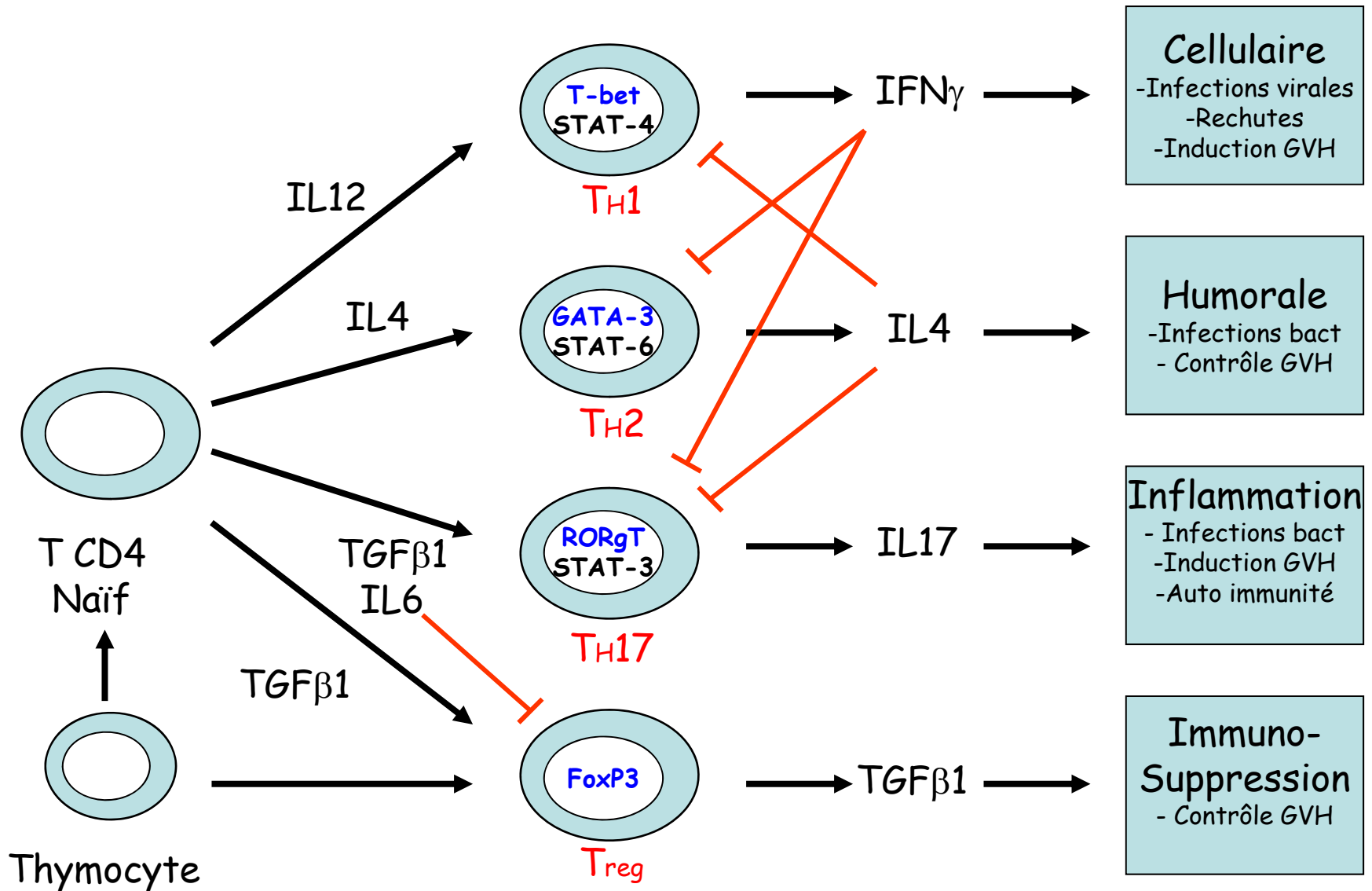


TCD4 reconnaît peptide  
associé aux MHC classe II

T CD8 reconnaît peptide  
associé aux MHC classe I

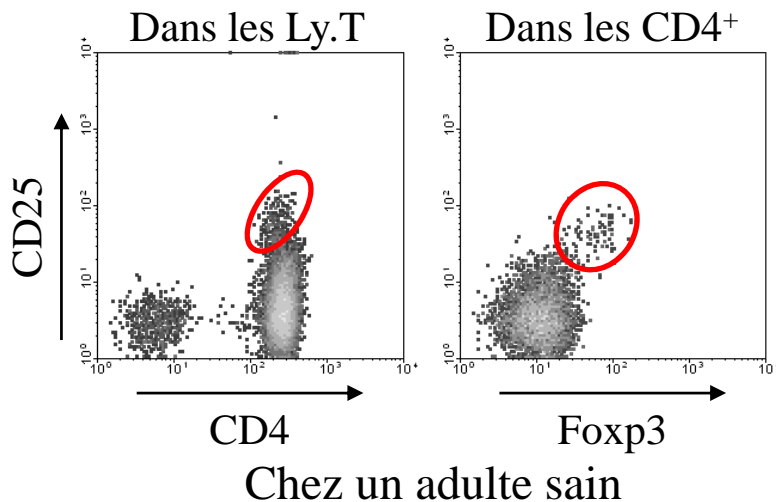
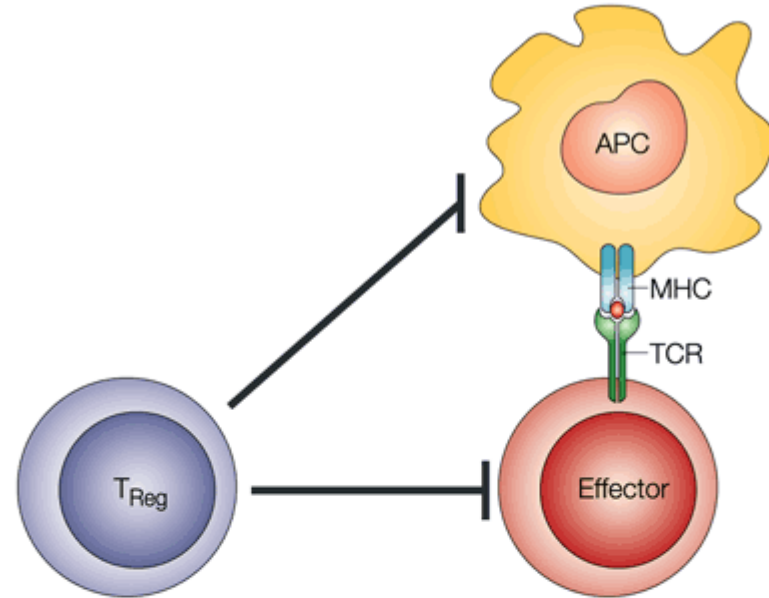


# Polarisation de la réponse T



# Les Lymphocytes T régulateurs (Treg)

- Treg « naturels » / Tr1 inductibles et Ag spécifiques.
- Représentent 5% des T CD4<sup>+</sup>.
- Expriment CD25<sup>high</sup> et CD62L.
- Expriment Foxp3.



## Benefits:

- T-cell homeostasis
- prevents autoimmune disease
- tolerance after transplantation
- prevents GVHD
- prevents allergy
- prevents hypersensitivity

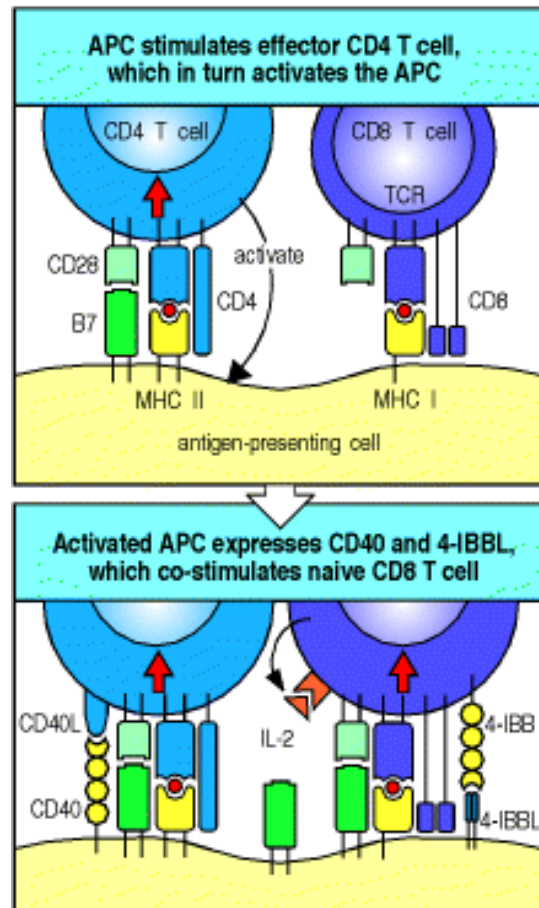
## Detrimental effects:

- down-regulation of tumour immunity
- down-regulation of immunity to infection

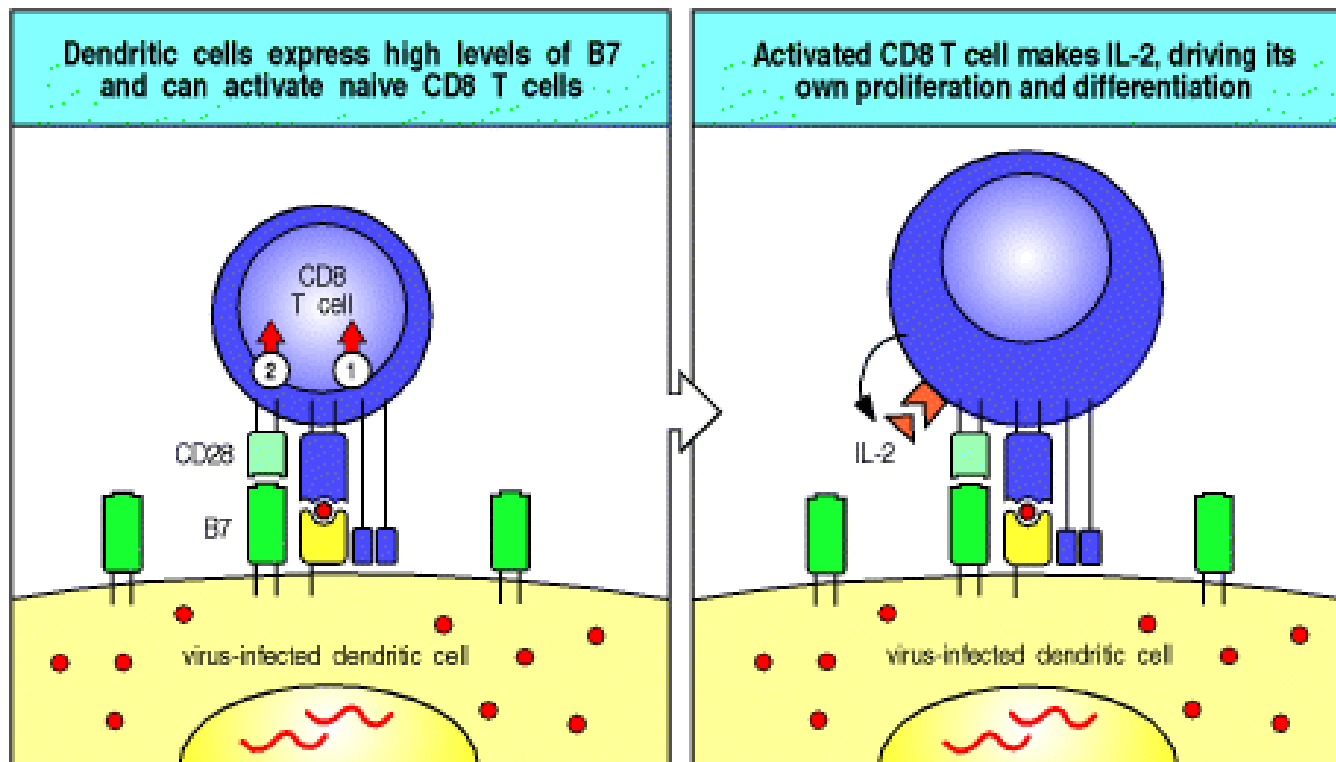
# Immunité cellulaire CD8

- **Phase d'initiation:**
  - coopérations cellulaires entre Th (CD4) et Ly.T cytotoxiques (CD8)
- **Phase effectrice:**
  - Interactions entre Ly.T cytotoxique et sa cible:  
Restriction allogénique
  - Mécanismes de cytotoxicité

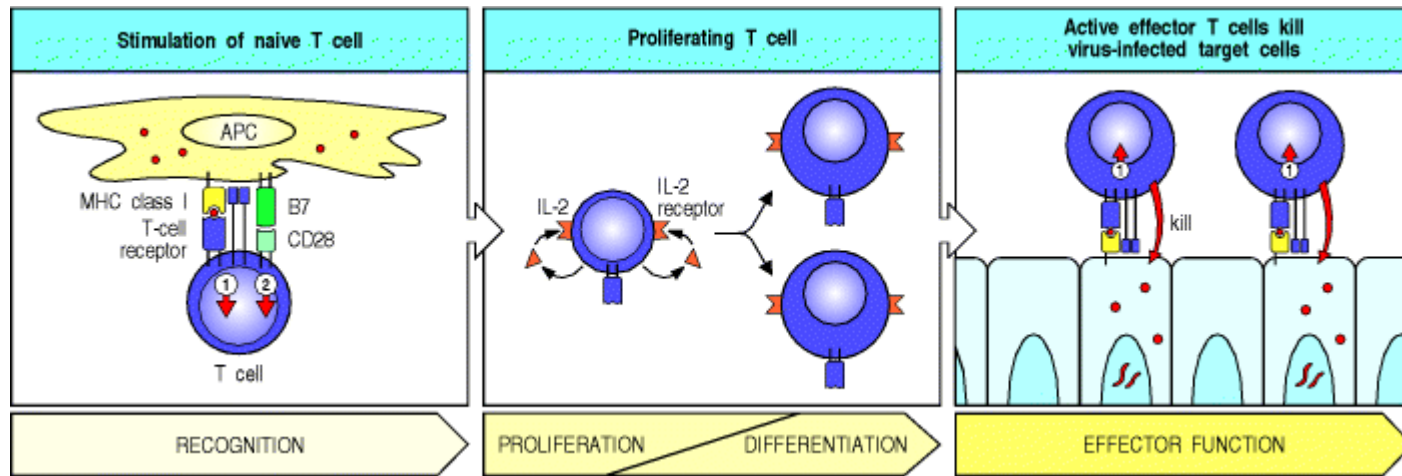
# Certaines réponses T CD8 requièrent un effet auxiliaire des cellules CD4



# Certaines cellules T CD8 peuvent être activées directement



# Lymphocytes T CD8: de l'activation à la fonction effectrice



# Fonction cytolytique (CD8)

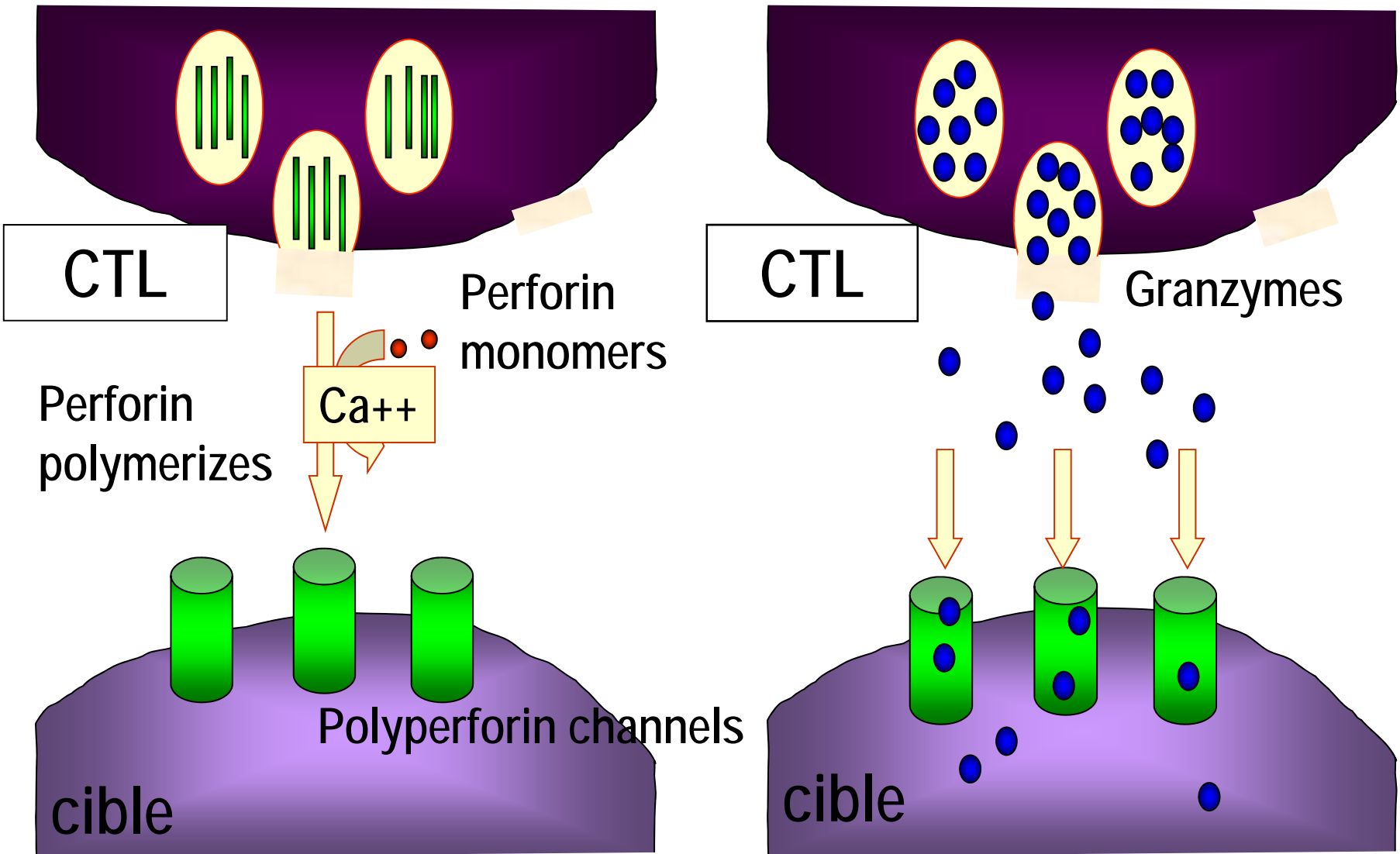
- **Spécifique d'antigène**
- Nécessite un **contact cellulaire**
- Chaque CTL est capable de tuer **plusieurs cibles**

# Mécanismes de la cytotoxicité CD8

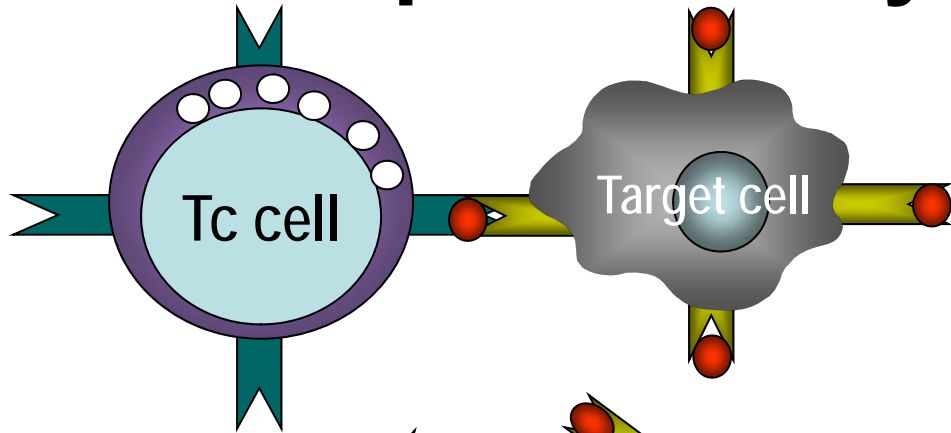
- Les granules des CTL contiennent de la **perforine** and des **granzymes**
- Lors du contact avec la cible, le contenu des granules est relargué et la perforine forme des canaux dans la membrane des cellules cibles
- Les granzymes (serine proteases) entrent dans la cellule cible par les canaux et activent des caspases et nucleases conduisant à **l'apoptose de la cible (=mort cellulaire programmée)**.



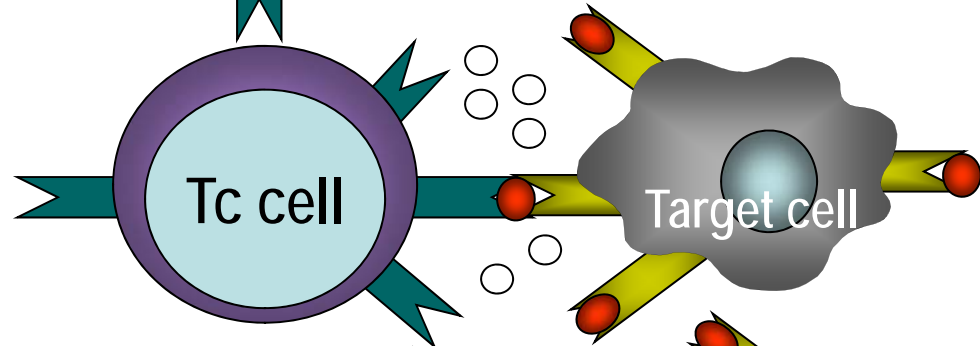
# Mécanismes de la cytotoxicité CD8



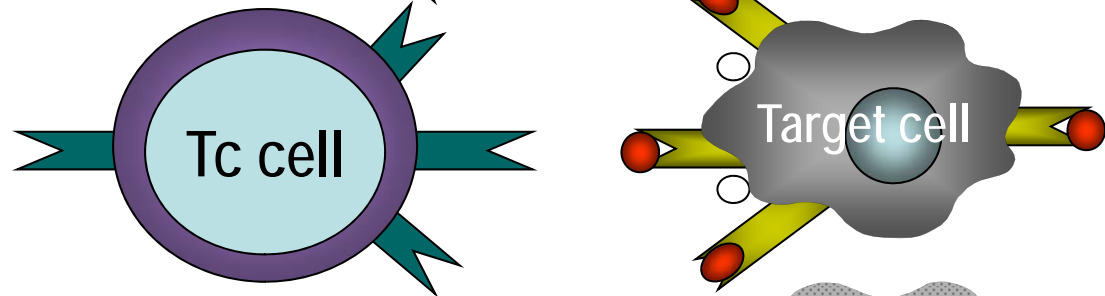
# Etapes de la cytotoxicité CD8



1. Le CTL reconnaît l'antigène sur la cible



2. Le signal de mort est délivré à la cible (perforin or granzyme B)



3. Le CTL se détache de la cible



4. La cible meurt par apoptose

# Schéma des coopérations inter cellulaires dans la réponse adaptative

