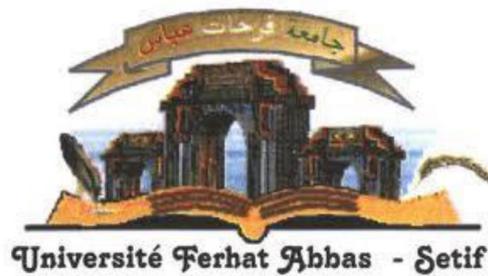


Université de Sétif

Faculté de Médecine

Département de Médecine



Cours d'Immunologie

Le lymphocyte T et TCR

2^{ème} année pharmacie

Année universitaire: 2019/2020

I. Introduction :

Les lymphocytes T représentent environ 70% des lymphocytes du sang périphérique et sont le support de l'immunité à médiation cellulaire, ils sont indispensables pour assurer la défense contre les agents infectieux intracellulaires et pour optimiser la réponse immune (RI) des lymphocytes B vis-à-vis des antigènes T-dépendants (Ag protéiques).

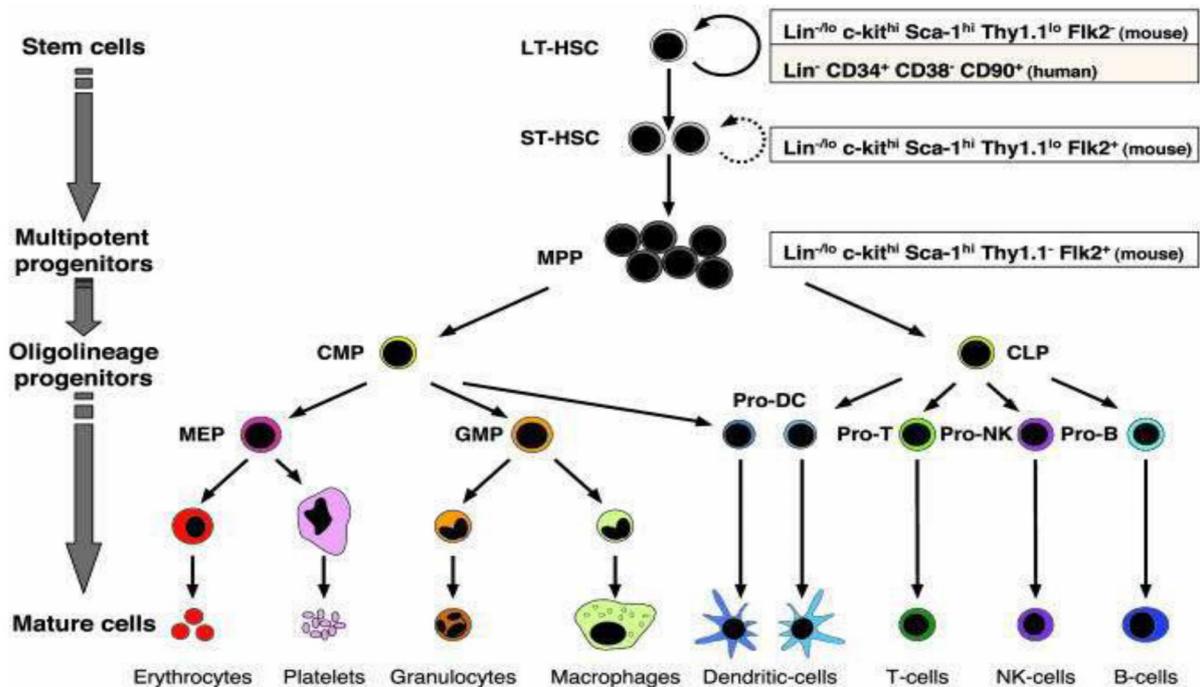
C'est dans le thymus que les lymphocytes T acquièrent un récepteur de surface spécifique de l'antigène (TCR : T cell receptor), et sont éduqués à reconnaître le soi et le tolérer et le non soi et le rejeter.

II. Ontogenèse T :

A. Phase pré-thymique:

Toutes les cellules du sang dérivent d'un type de cellule appelée cellule souche hématopoïétique (CSH). Ces cellules se trouvent dans la moelle osseuse, au niveau de sites spécifiques appelés niches et ont la capacité d'auto renouvellement. Tôt dans l'hématopoïèse, la cellule souche hématopoïétique se différencie en Progéniteur MultiPotent (MPP) qui à son tour se différencie selon l'une des deux voies, soit en progéniteur lymphoïde commun (CLP), soit en progéniteur myéloïde commun (CMP).

Les cellules progénitrices perdent la capacité de s'auto-renouveler et sont engagées dans une lignée cellulaire particulière. Toutes ces cellules effectuent leur maturation dans la moelle osseuse, excepte les cellules a destinée T qui poursuivent leur maturation dans le thymus.



B. Phase thymique :

Dans le thymus, les progéniteurs T se différencient sous l'influence du microenvironnement thymique, à ce niveau ils prennent le nom de **Thymocyte**. La maturation des thymocytes est caractérisée par une intense prolifération en réponse notamment à la synthèse intrathymique d'**interleukine 7** et par des phénomènes de mort/survie cellulaire sous la dépendance de signaux transmis par le TCR.

1- Dans cortex sous-capsulaire :

Les thymocytes qui colonisent le thymus sont dits double négatifs car ils n'expriment ni la molécule CD4 ni la molécule CD8 (CD4-, CD8-).

Ils réarrangent successivement les segments géniques codant les chaînes γ , δ , β puis α du TCR. Les cellules qui présentent des réarrangements non fonctionnels meurent par apoptose.

2- Dans le cortex profond :

Une minorité de thymocytes exprime un TCR $\gamma\delta$ et restent double négatifs. Ces LT à TCR $\gamma\delta$ quittent le thymus pour aller se localiser au niveau des muqueuses.

La majorité des thymocytes devenus double positifs DP (CD4+, CD8+), et exprimant un TCR $\alpha\beta$ fonctionnel feront au contact des cellules épithéliales thymiques corticales (TEC corticales) exprimant les molécules du CMH de classe I et II, l'objet d'une **sélection positive**.

- **SÉLECTION POSITIVE :**

Elle a lieu au stade DP lorsque les thymocytes expriment un TCR $\alpha\beta$ potentiellement fonctionnel. Des antigènes du soi sont présentés par les cellules épithéliales corticales aux thymocytes DP :

- Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide du soi (constituent la majorité des thymocytes qui meurent dans le thymus) ne reçoivent pas de signal de survie et meurent par apoptose c'est ce qu'on appelle « mort par négligence ».
- Les thymocytes dont le TCR est capable de reconnaître le complexe CMH-peptide du soi avec une affinité intermédiaire seront alors considérés comme acceptables et seront sélectionnés positivement en recevant un signal de survie.
- Les thymocytes capables de reconnaître le complexe CMH-peptide du soi avec une très forte affinité (considérés comme délétères pour le soi), meurent par apoptose.

Cette étape permet l'élimination des lymphocytes T impropres à collaborer avec les molécules CMH de l'hôte.

Après l'étape de sélection positive, seulement 5% des thymocytes sont sauvés et seront simples positifs SP soit pour CD4 ou CD8, ils migrent vers la médullaire en passant à travers la jonction cortico-médullaire où ils vont subir la sélection négative.

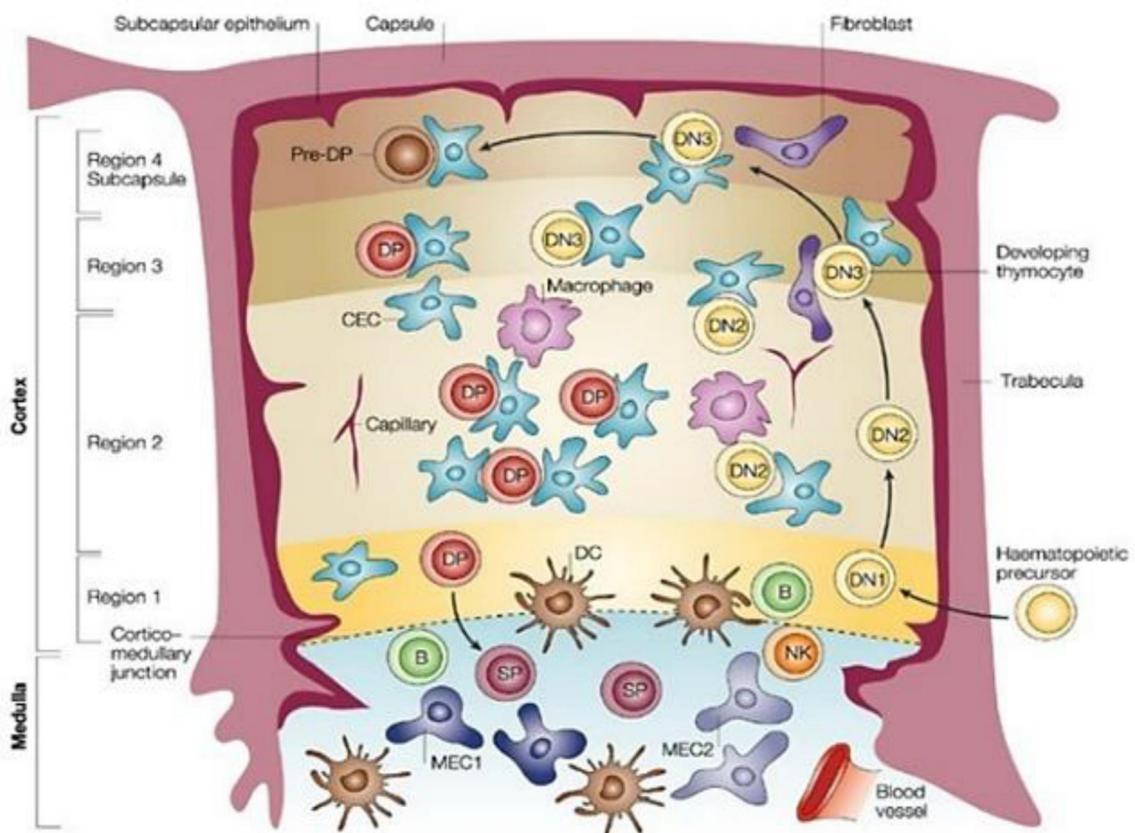
3- A la jonction cortico-médullaire et dans la médullaire:

Les thymocytes simples positifs (CD4+ CD8- ou CD4- CD8+) feront au contact des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui présentent les antigènes du soi, l'objet d'une **sélection négative**.

- **SELECTION NEGATIVE :**

Au cours de cette sélection, Les thymocytes dont les TCR interagissent fortement avec un complexe CMH peptide sont éliminés par apoptose.

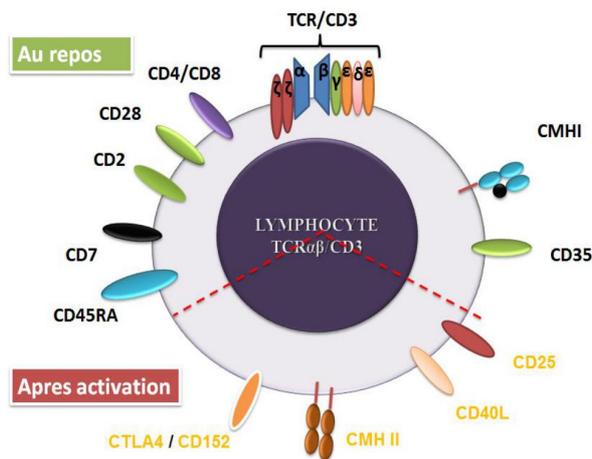
Elle entraîne ainsi la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi. Les cellules présentant ces antigènes sont les TEC médullaires qui présentent les peptides des tissus spécifiques, les macrophages et les cellules dendritiques situés à la jonction cortico-médullaire, ces derniers captent les antigènes exprimés par les cellules épithéliales médullaires et les présentent aux thymocytes simple-positifs SP.



Nature Reviews | Immunology

Les étapes de la sélection intrathymique permettent la génération du répertoire T. Les lymphocytes matures sont ainsi éduqués à reconnaître le soi et à le tolérer. Ils quittent le thymus pour aller se localiser au niveau des organes lymphoïdes secondaires (zones T dépendantes). Ces LT, au repos, en attente d'une éventuelle rencontre avec l'Ag (stimulation) sont dits **LT naïfs**.

III. **Phénotype**



Le complexe TCR/CD3:

Le TCR est le récepteur membranaire de l'Ag des lymphocytes T. Il est associé à un complexe moléculaire appelé CD3. L'ensemble TCR-CD3 forme le complexe membranaire TCR-CD3 dans lequel :

- Le TCR constitue l'unité de reconnaissance.
- Le CD3 assure la transduction des signaux induits par l'interaction du TCR avec l'Ag.

1. Structure du complexe membranaire TCR-CD3 :

A. Le TCR :

Le TCR est un hétérodimère formé par l'association de deux chaînes polypeptidiques : α et β ou γ et δ (deux types de TCR : **TCR $\alpha\beta$** et **TCR $\gamma\delta$**). Chaque chaîne comporte :

- Un domaine variable (V) N-terminal
- Un domaine constant (C) C-terminal

Les régions variables des 2 chaînes s'associent pour former le **paratope**.

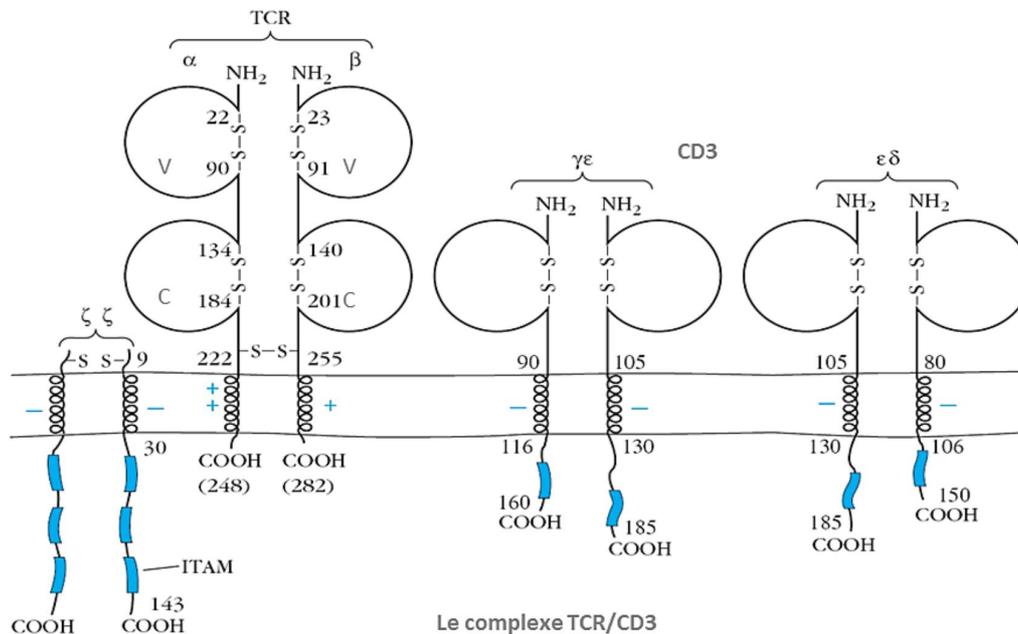
90 % des lymphocytes T du sang circulant portent les récepteurs **$\alpha\beta$** . Le pourcentage des Lymphocytes **T $\gamma\delta$** est plus élevé au niveau des tissus et des muqueuses.

Les deux types de TCR reconnaissent l'Ag de façon spécifique. Les 2 types de TCR sont exclusifs ; un lymphocyte T exprime l'un ou l'autre des TCR, mais jamais les deux à la fois.

B. Le complexe CD3 :

- Associé aux récepteurs $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ sur la membrane des lymphocytes T
- Nécessaire pour l'expression en surface du TCR.
- Assure **la transduction** des signaux induits par l'interaction du TCR avec l'Ag.
- Formé de 6 chaînes polypeptidiques : $\delta\epsilon\gamma\epsilon\zeta\zeta$ ou $\delta\epsilon\gamma\epsilon\eta\eta$ ou $\delta\epsilon\gamma\epsilon\zeta\eta$
- Les chaînes polypeptidiques qui forment le complexe moléculaire CD3 sont non variables; formées d'une région extracellulaire, d'une région transmembranaire, et d'une région cytoplasmique.

- La région cytoplasmique possède des motifs ITAM (motif permettant l'activation des immunorécepteurs via une tyrosine). Ces motifs ITAM jouent un rôle essentiel dans la **transduction** du signal activateur.



2. Fonction du TCR αβ:

La reconnaissance de l'Ag par le lymphocyte T se fait via le TCR. Le TCR ne peut reconnaître l'Ag sous sa forme native, il reconnaît des peptides antigéniques présentés à la surface des cellules présentatrices d'antigène, en association avec les molécules de CMH (**Reconnaissance restreinte aux molécules du CMH**)

Deux autres molécules jouent un rôle dans la reconnaissance de l'Ag :

- **La molécule CD4** : qui se lie à une partie non polymorphe des molécules de CMH de **classe II**, restreignant les **lymphocytes T helper (Th)** à ne reconnaître que les Ag présentés avec des molécules de classe II du CMH.
- **La molécule CD8** : qui se lie à une partie non polymorphe des molécules de **classe I** du CMH, restreignant les **lymphocytes cytotoxiques (Tc)** à ne reconnaître que les Ag présentés avec des molécules de classe I du CMH.

Marqueurs d'activation : Les lymphocytes T activés expriment :

- **CD25** : la chaîne α du récepteur à l'IL-2.
- Les molécules du **CMH de classe II**.
- **CTLA-4** (CD152).
- **CD70** : récepteur de la transferrine.
- **CD 40** Ligand.

IV. La reconnaissance de l'antigène :

L'antigène qui pénètre dans l'organisme est pris en charge par les cellules présentatrices d'Ag (CPA) qui l'internalisent, le clivent et le dégradent par un processus intra cellulaire appelé **apprêtement** ou **processing** au bout duquel des **peptides immunogènes** (dérivés de l'Ag en question) sont sélectionnés, puis incorporés dans la niche des molécules du CMH. L'ensemble CMH-PEPTIDE sera exprimé à la surface de la CPA pour être présenté aux lymphocytes T.

A- Activation-prolifération des lymphocytes T:

Cette étape nécessite l'association de 03 signaux:

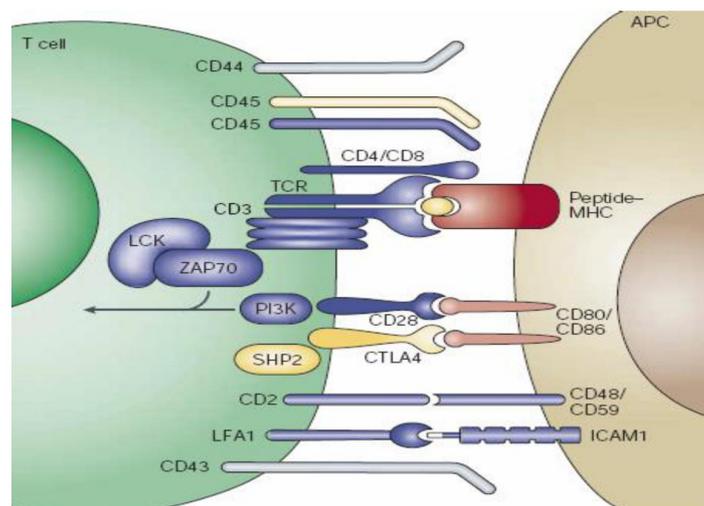
1- Premier signal d'activation du TCR:

Une liaison entre le TCR $\alpha\beta$ / CD3 et le CMH-PP d'une part et entre le CD4 / CD8 et le CMH II / CMH I d'autre part.

2- Deuxième signal d'activation ou signal de costimulation :

Ce signal de costimulation met en jeu principalement : la molécule B7 (CD80 et CD86), exprimée à la surface des CPA et son ligand CD28 constitutivement présent à la surface de la plupart des lymphocytes T. Le signal passant par le CD28 délivre un signal de costimulation positif à la cellule T.

L'action conjointe des signaux 1 et 2 aboutit à la synthèse de **l'IL-2 (LT CD4+)** et de la chaîne α du récepteur à l'IL-2 ou molécule CD25 (LT CD4+ et LT CD8+). En absence du signal de costimulation les lymphocytes T deviennent anergiques.



Signal 1 et Signal 2 de l'activation du lymphocyte T CD4+.

Lors de l'activation du lymphocyte, il y a apparition progressive de la molécule **CTLA-4** (cytotoxic T lymphocyte-associated molecule 4) au niveau de la membrane. CTLA-4 est capable d'interagir avec

les molécules CD80 et CD86. Le signal passant par le CTLA-4 est **inhibiteur** et régule négativement l'activation de la cellule T. Il va y avoir une compétition entre le CD28 et CTLA-4 vis à vis des molécules CD80 et CD86, qui va permettre de réguler l'activation et la prolifération lymphocytaire

3- Troisième signal :

Ce signal est induit par la fixation autocrine (sur LT CD4+) et paracrine (sur LT CD8+) de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité, formé par les chaînes α , β et γ . La chaîne α (CD25) sert à la fixation de la cytokine et les chaînes β et γ à la transduction du signal. Ce signal entraîne la prolifération des LT (expansion clonale)

B- Différenciation des lymphocytes T :

*** Les lymphocytes effecteurs :**

Les lymphocytes T effecteurs se répartissent en plusieurs sous-populations aux caractéristiques phénotypiques et aux fonctions différentes, selon la nature du pathogène qu'ils détectent :

- Lymphocyte T CD4+ encore appelé lymphocytes T auxiliaires (T helper = Th) qui reconnaissent des peptides antigéniques d'origine exogène en association avec les molécules CMH de classe II et secrètent différentes cytokines.

- Lymphocytes T CD8+ encore appelé cellule T cytotoxiques (Cytotoxic T-Lymphocyte ou CTL) qui reconnaissent des peptides antigéniques d'origine endogène en association avec les molécules CMH de classe I et ayant une activité cytotoxique directe.

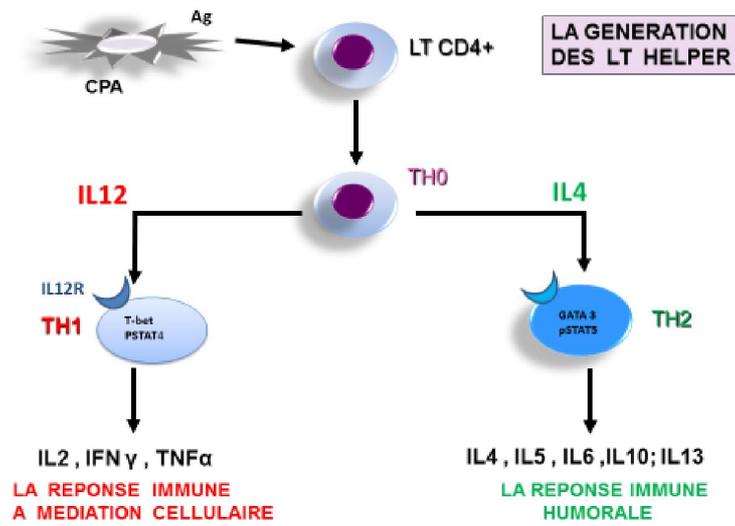
- **Les lymphocytes T effecteurs "auxiliaires" de phénotype CD4+ :**

La fonction principale de ces lymphocytes Th est d'aider les autres cellules immunocompétentes. En fonction du profil des cytokines qu'ils secrètent on distingue deux sous-populations de lymphocytes CD4+ favorisant une réponse cellulaire ou humorale :

- La sous-population **Th1** qui secrète **l'IL-2, l'IFN γ** et le **TNF α** . Elle intervient dans des fonctions à **médiation cellulaire** telles que :

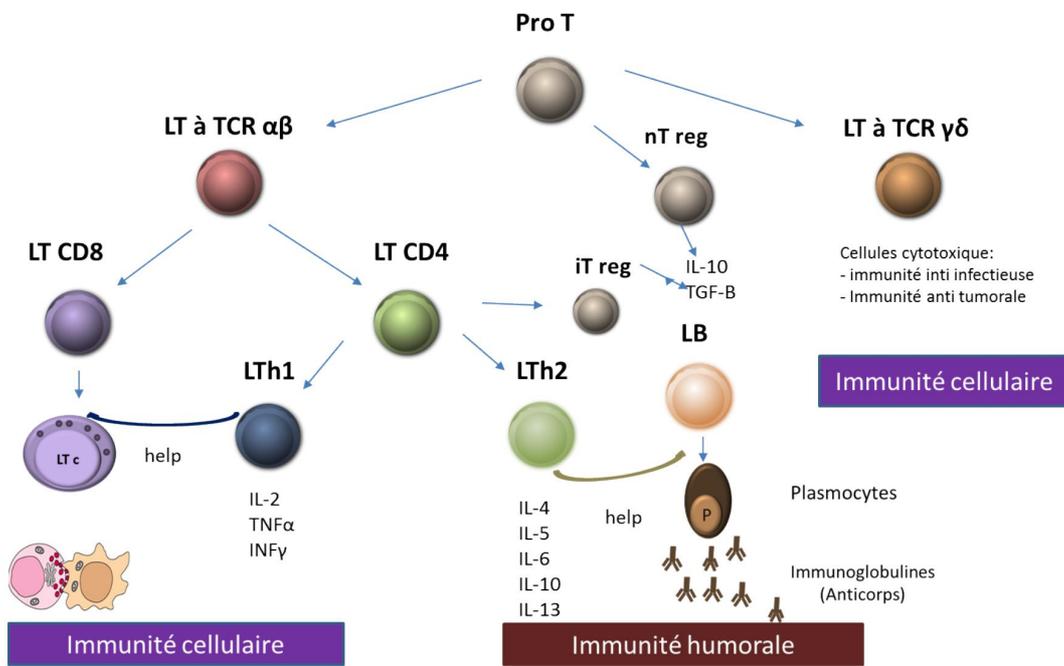
- l'activation des macrophages,
- les réactions d'hypersensibilité retardée
- et la différenciation des Pré-CTL en lymphocytes cytotoxiques (CTL).

- La sous-population **Th2** qui secrète **l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6** et **l'IL-10**. Elle intervient surtout dans **la réponse humorale** en activant les lymphocytes B et participe ainsi à la défense contre les micro-organismes extracellulaires.



• Les LT effecteurs "cytotoxiques" de phénotype CD8+ :

Les lymphocytes T CD8+ représentent la quasi-totalité de l'activité lymphocytaire T cytotoxique ; elles jouent un rôle central dans la défense anti-infectieuse et anti-tumorale. Ces lymphocytes achèvent leur maturation fonctionnelle grâce à un signal cytokinique (**IL-2+++**).



Les sous populations des lymphocytes T