

Les Interactions Cellulaires

Lors de La Réponse Immunitaire

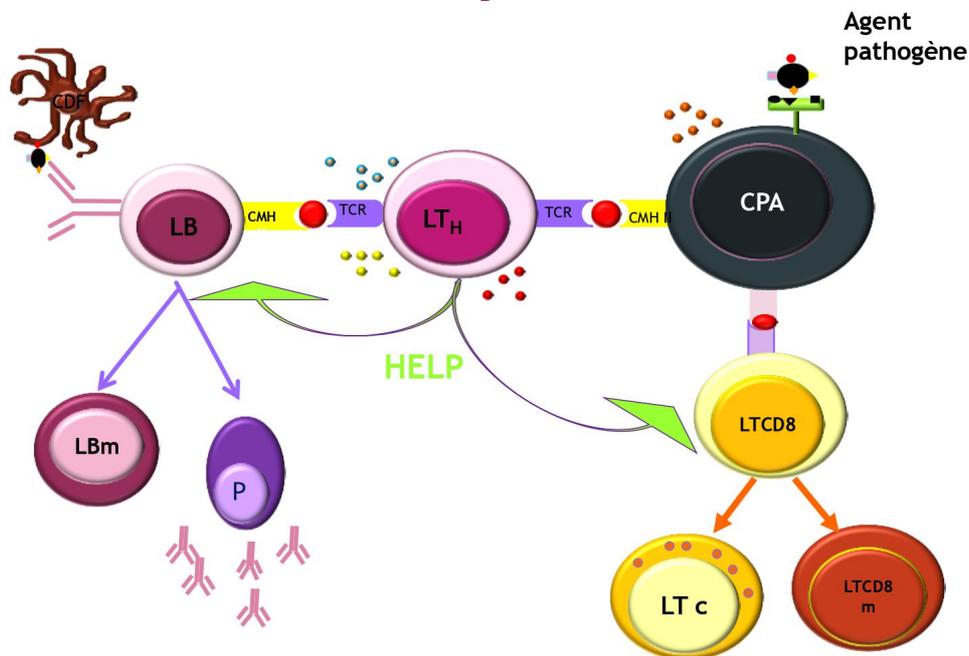
INTRODUCTION

Le développement d'une réponse immunitaire spécifique vis à vis d'un antigène, nécessite des **interactions cellulaires** entre les différents acteurs du système immunitaire: Cellules présentatrices d'antigène , lymphocytes T , Lymphocytes B, définissant ainsi la notion de coopération cellulaire.

Ces interactions peuvent se faire :

- ✓ directement par contact cellulaire, impliquant : les molécules du CMH, le récepteur de l'antigène au niveau des lymphocytes T et B ainsi que les molécules d'adhésion et de co-stimulation,
- ✓ mais également grâce à des facteurs solubles appelés **cytokines** .

La Notion de Coopération Cellulaire



La réponse immunitaire

La réponse immunitaire **spécifiques** se déroule dans les **organes lymphoïdes secondaires**.

La nature de l'antigène (Ag) est déterminante dans le type de réponse immunitaire à initier:

- les Ag à parasitisme **intra-cellulaire** nécessitent **une réponse cellulaire**
- les Ag à parasitisme **extracellulaire** et qui sont **thymo-dépendants** (Ag protéique) nécessitent **une réponse humorale** avec l'intervention des lymphocytes T (ly T).
- les Ag à parasitisme **extracellulaire** et qui sont **thymo-indépendants** nécessitent **une réponse humorale** sans l'intervention des lymphocytes T.

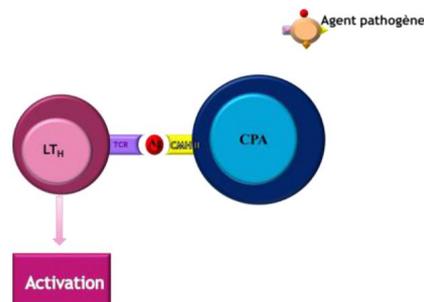
Interactions entre Lymphocytes T et Cellules Présentatrices d'antigènes

Présentation de l'Ag aux LT

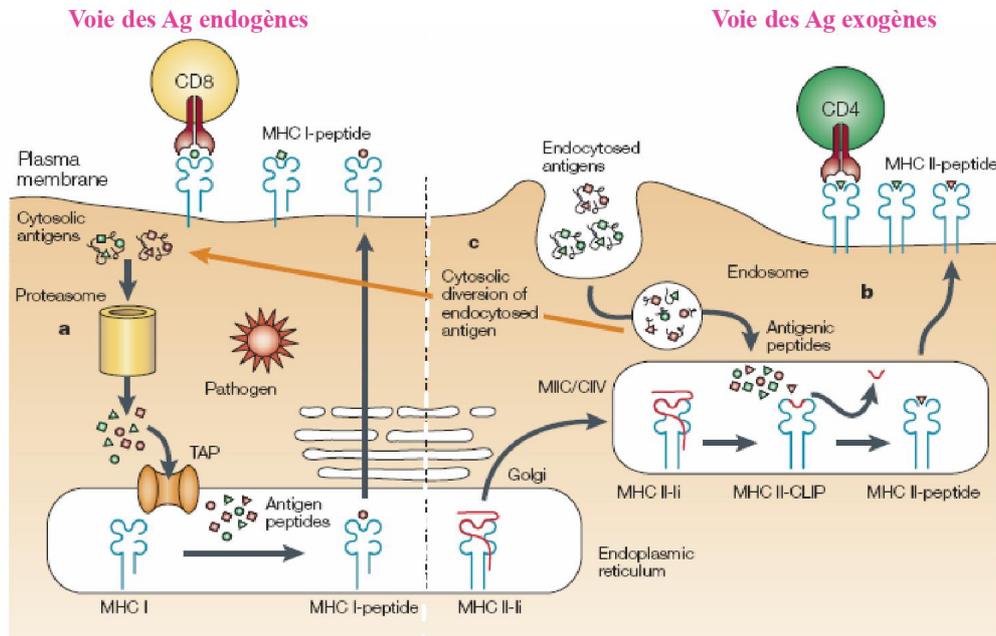
Le lymphocyte T ne reconnaît pas l'antigène sous sa forme native,

Il faut que cet antigène subisse un **apprêtement** ou un « **processing** » par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) aboutissant à sa dégradation en peptides qui seront exprimés en surface en association avec les molécules du CMH:

- **Le lymphocyte TCD4+** reconnaît les peptides en association avec les molécules du **CMH II**.
- **Le lymphocyte TCD8+** reconnaît les peptides en association avec les molécules du **CMH I**.



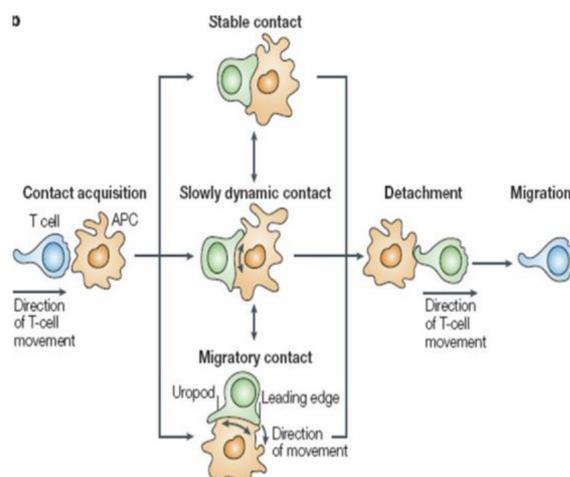
Les voies d'apprêtement de l'Ag (processing)



Interactions LymT - CPA

On distingue 5 étapes :

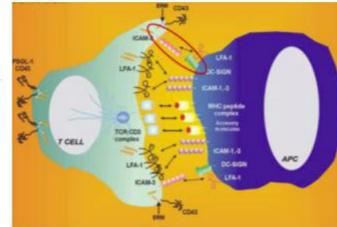
1. Scanner le TCR, acquisition d'un contact et d'une adhésion cellulaire.
2. Formation d'une **synapse immunologique immature** et signalisation (formation d'un conjugué).
3. **Maturation de la synapse** et ségrégation des récepteurs.
4. Internalisation des récepteurs.
5. Dissolution de la synapse et migration.



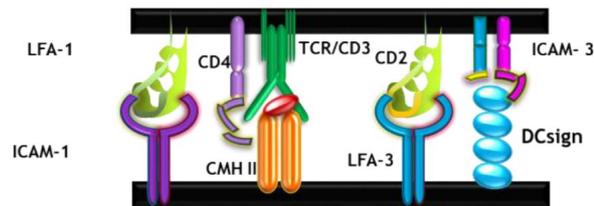
1^{ère} étape : Contact CPA-LT

- Rôle des molécules d'adhésion cellulaire

Importance des couples :
 ▲ DC-SIGN / ICAM-3
 ▲ LFA-1/ ICAM-1,3



LTCD4+



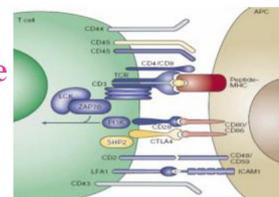
CPA

Fixation des lymT les APC par le biais d'interaction de faible affinité: **LFA-1/ICAM-1**

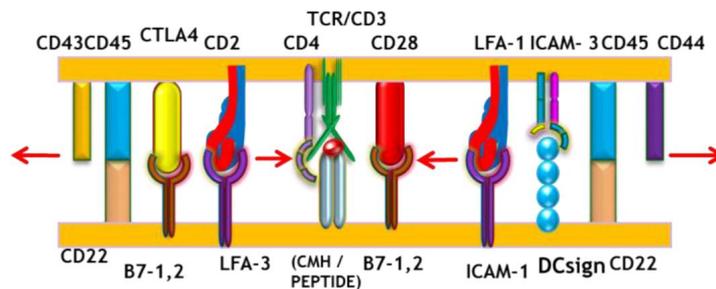
Fixation consécutive du TCR sert de signal pour LFA-1

le changement de conformation dans LFA-1 augmente son affinité et prolonge le temps de contact intercellulaire

Synapse immunologique mature



LymT



CPA

Maturation de la synapse et ségrégation des récepteurs :

- Assemblage de molécules au niveau de la zone centrale de contact (TCR/CD3, CD8, CD4, CD28, CD2..).
- Exclusion des grosses molécules en périphérie (LFA-1, ICAM, CD45, CD43)

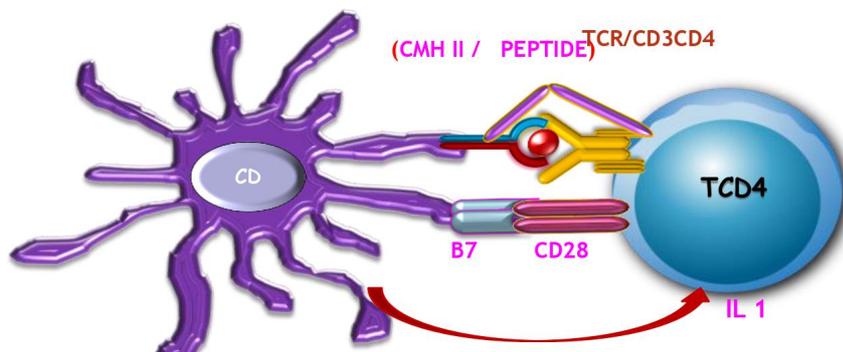
Activation des cellules TCD4

Toute réponse immunitaire, cellulaire ou humorale, nécessite l'intervention des lymphocytes TCD4 par:

- contacts membranaires direct
- l'intermédiaire des cytokines

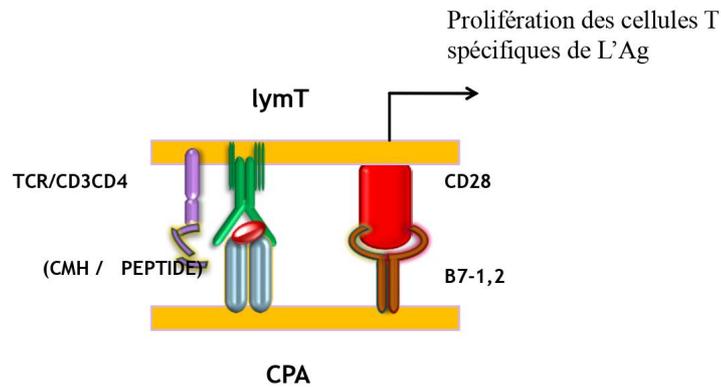
L'activation des lymphocytes TCD4 qui conduit à l'expansion clonale nécessite, en plus de L'IL1 synthétisée par la CPA au moins deux stimuli :

- 1 / provenant du TCR suite à la reconnaissance spécifique de l'Ag
- 2/ des molécules de co-stimulation



Principales molécules de co-stimulation

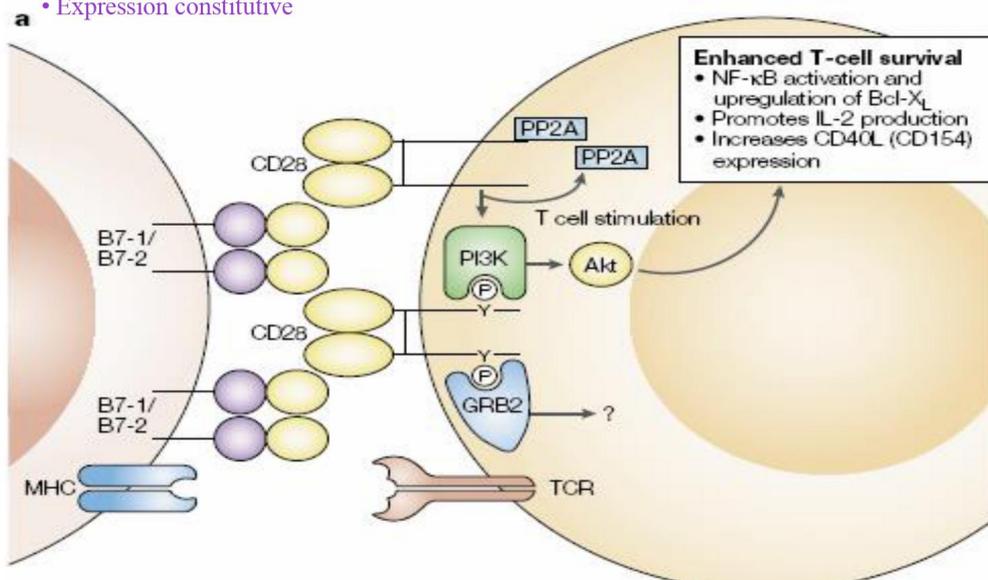
Rôle du couple CD28:B7-1,2



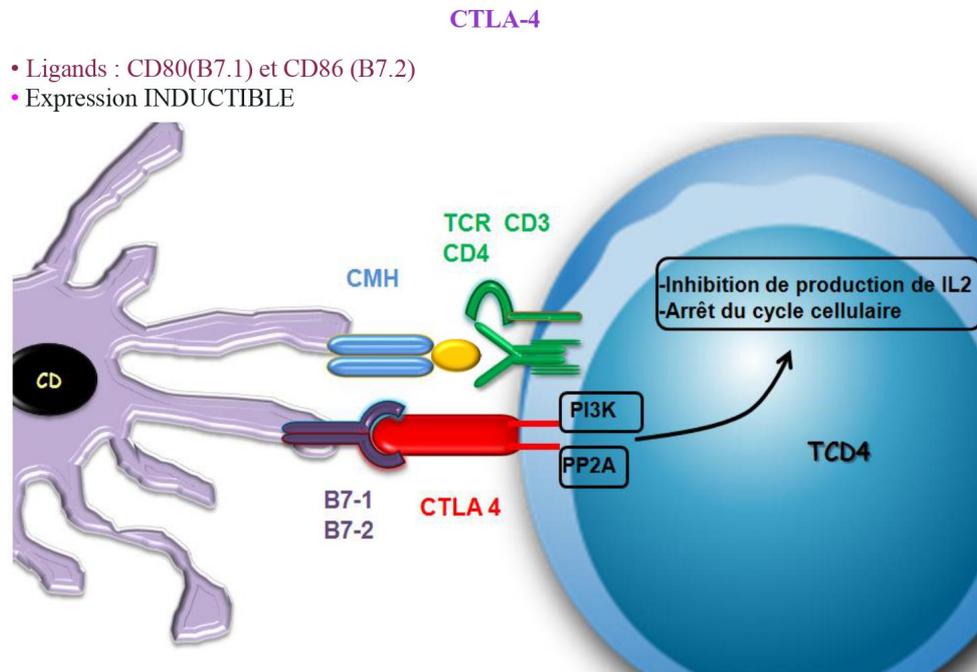
La molécule de costimulation B7 exprimée à la surface de la cellule présentatrice d'antigène se lie à la molécule CD28 de la cellule naïve

CD28

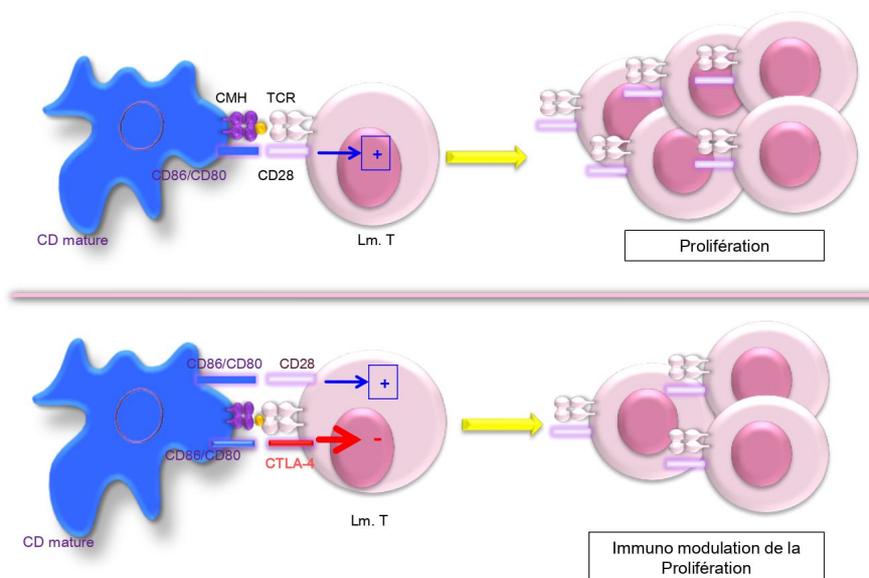
- Principale molécule costimulatrice des LT
- Ligands : CD80(B7.1) et CD86 (B7.2)
- Expression constitutive



La voie CD28 comporte son autorégulation



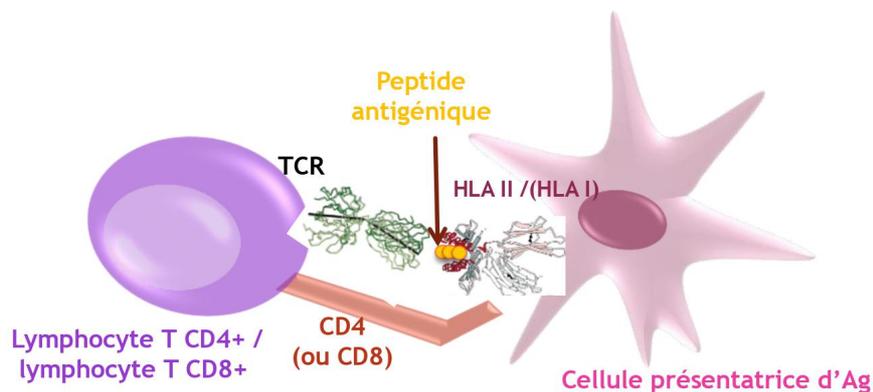
ROLE DU CTLA-4



CD4 ou CD8 :

Les molécules CD4 et CD8, appartiennent à la superfamille des Ig, ont un rôle double : dans l'adhérence inter-cellulaire et dans l'activation.

En effet, elles reconnaissent, respectivement, les molécules du CMH de classe II et I et de plus, elles participent à la transduction des signaux via leur association à des enzymes intracytoplasmiques.



CD40 -L

- LIGAND : CD40
- Rôle important dans l'activation du LT.

CD45

C'est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, dont il existe plusieurs isoformes spécifiques du stade de différenciation et d'activation des lymphocytes.

Elle possède une activité phosphatase au niveau du domaine intracytoplasmique, indispensables à l'activation des cellules T.

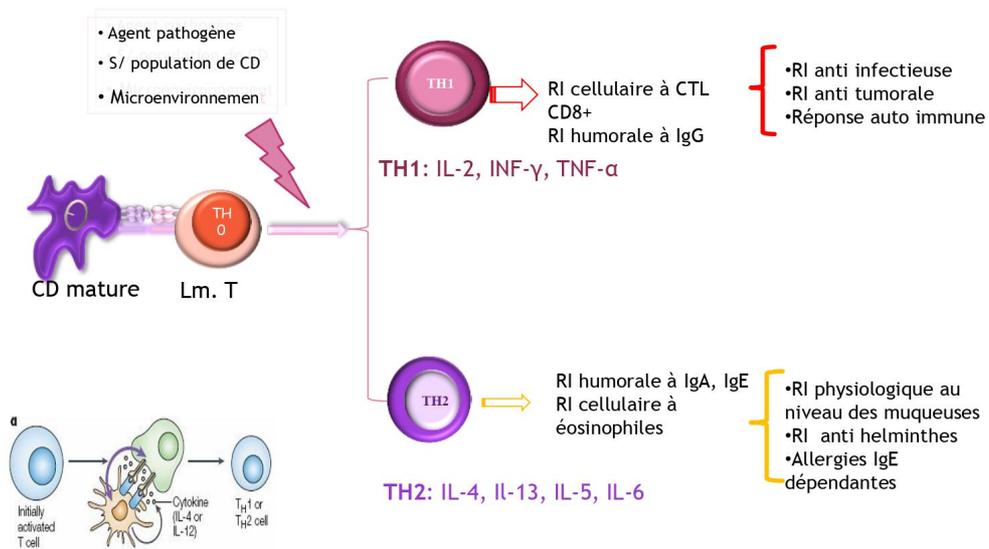
- CD45 RA exprimé à la surface des lymphocytes T naïfs.
- CD45RO spécifiques aux lymphocytes T mémoires.

Le CD45 possède un domaine intra cytoplasmique à activité phosphatase, indispensable à l'activation des lymphocytes T:

Le défaut d'expression du CD45 est à l'origine du développement d'un SCID: déficit immunitaire combiné sévère.

Polarisation des lymphocytes T helper: TH1/ TH2:

□ Selon le profil cytokinique, on distingue (02) types de lymphocytes T helper : TH1, TH2:



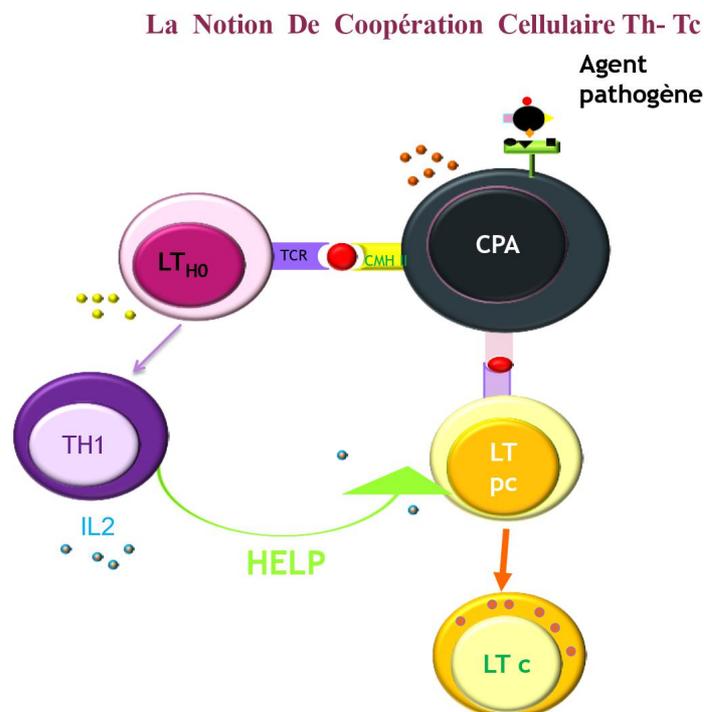
Réponse immunitaire cellulaire spécifique cytotoxique:

- Interactions entre Lymphocytes T helper et Lymphocytes T CD8+
- Interactions entre Lymphocytes T cytotoxiques et Cellules Cibles

Cette réponse résulte de l'activation des Ly TCD8+ impliqués dans l'immunité anti-tumorale et anti-virale.

Elle nécessite la coopération entre différents types cellulaires : LyTCD8+, CPA, Ly T helper et cellules cibles.

- Coopération entre Ly TCD4+ et CPA.
- La coopération entre Ly TCD8+ et CPA se fait selon le modèle Ly TCD4-CPA sauf que le TCR reconnaît le peptide en association avec la molécule HLA de classe I.
- La coopération entre Ly TCD8+ et Ly T helper se fait via la sécrétion de cytokines par le Ly T helper.



Coopération LTh- LTc

La cytotoxicité des LTCD8⁺ est une des composantes de l'immunité spécifiques à médiation cellulaire.

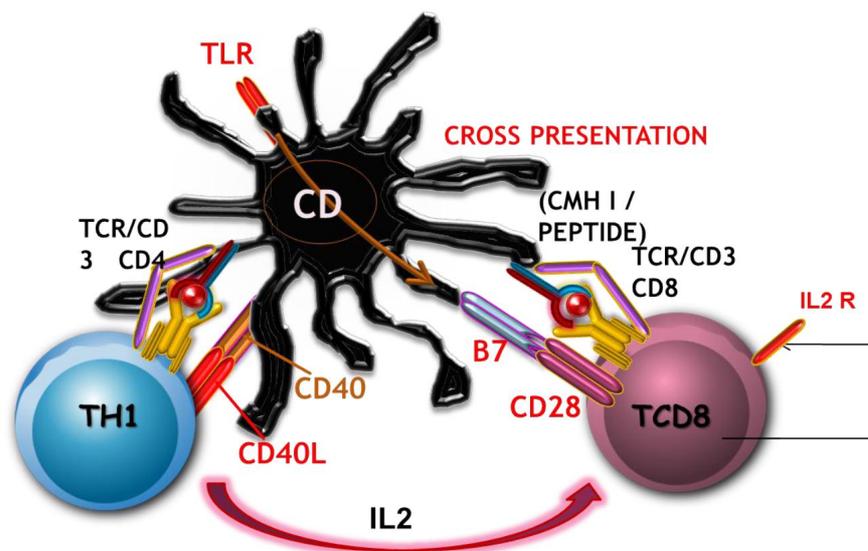
Son rôle est d'éliminer les pathogènes intracellulaires et les cellules infectées par les virus mais aussi les cellules cancéreuses.

L'activation des LT cytotoxiques en cellule effectrice, nécessite deux processus :

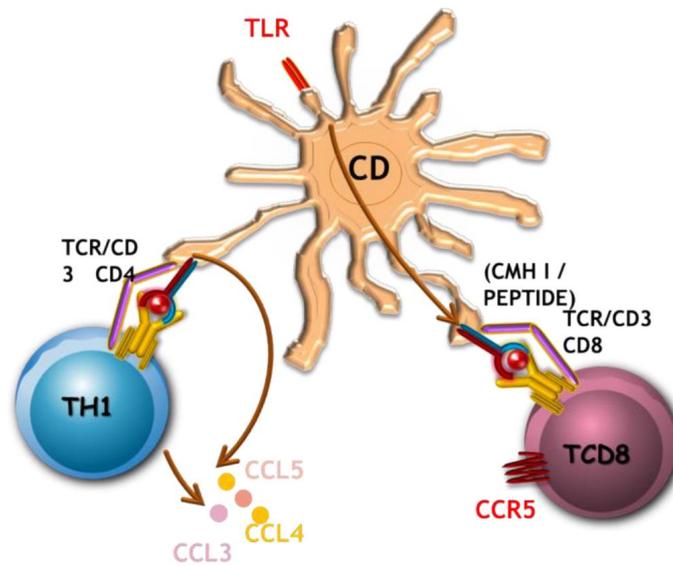
- La reconnaissance du complexe formé par le peptide étranger et la molécule de CMH de classe I de la cellule cible : cette interaction directe induit l'expression des récepteurs de haute affinité à l'IL2.
- La stimulation par les cytokines : l'IL2 sécrétées par les lymphocytes auxiliaires activés Th1.

Les LTCD8⁺ pré-cytotoxiques se différencient alors en cellules effectrices cytotoxiques.

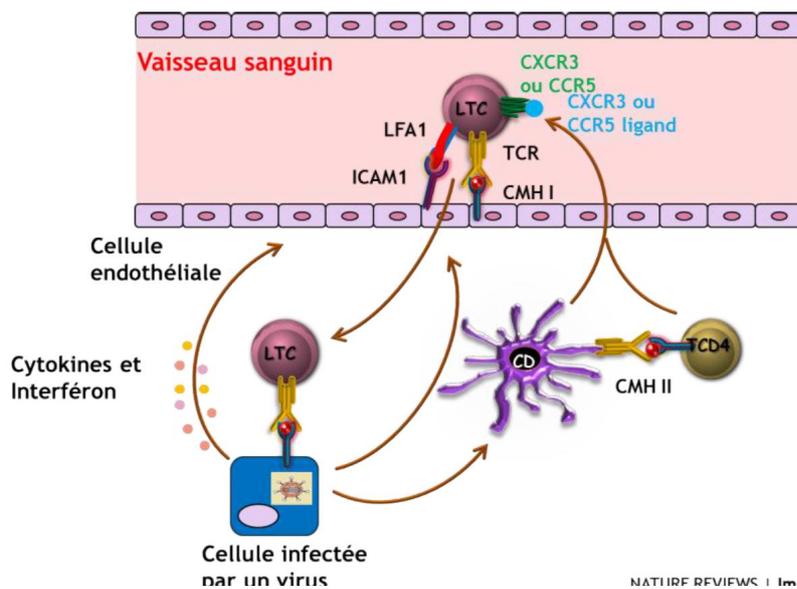
Présentation de l'Ag et Coopération LTh- LTc



Génération des effecteurs



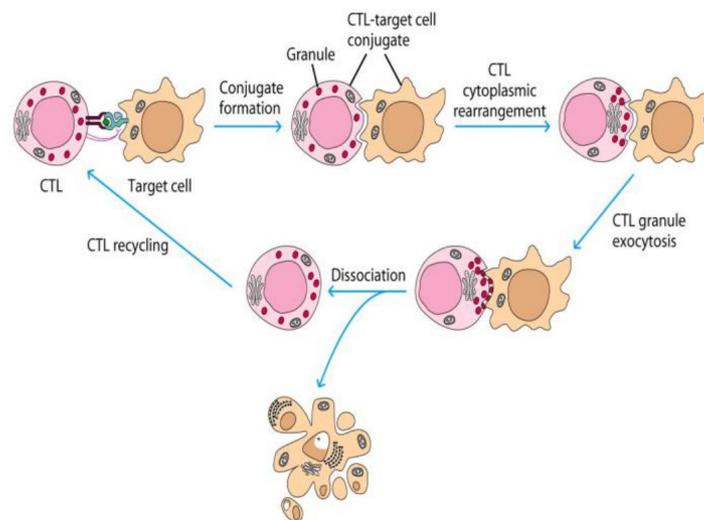
Migration des effecteurs



NATURE REVIEWS | Immunology | 2010

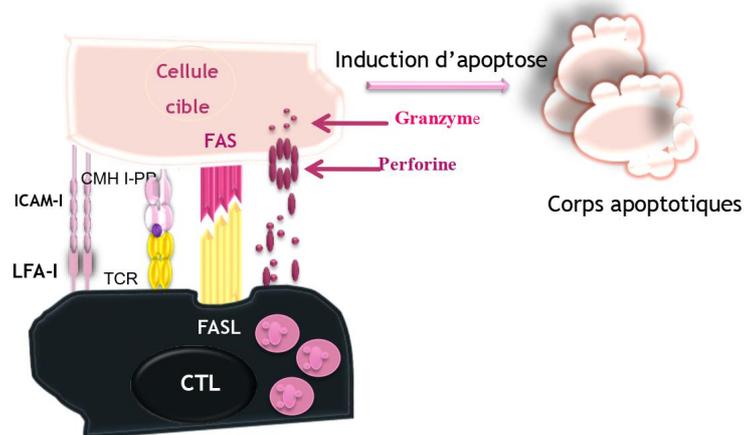
Interaction CTL – Cellules cibles

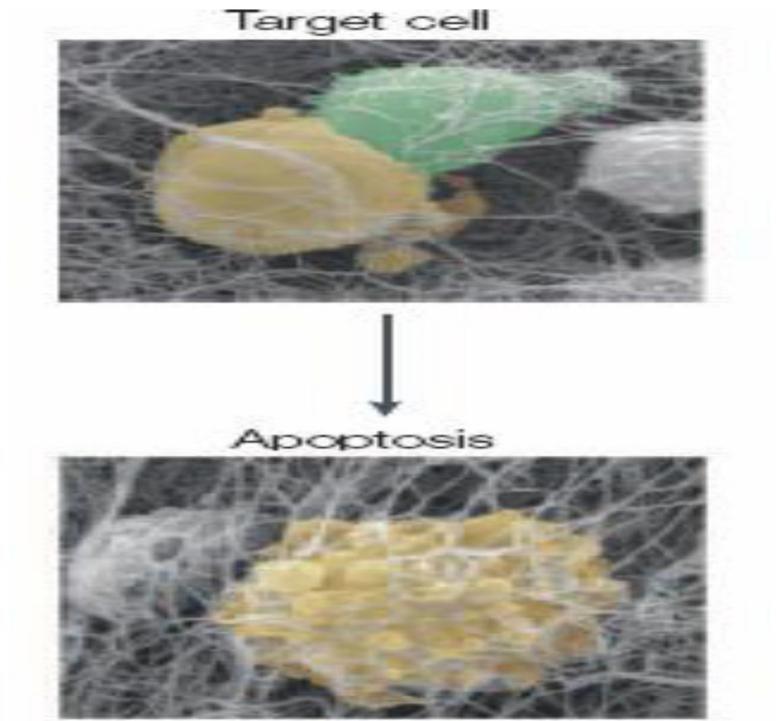
Une séquence d'évènement caractérise la phase effectrice des cellules cytotoxiques:



Phase effectrice: Mécanismes de lyse cellulaire

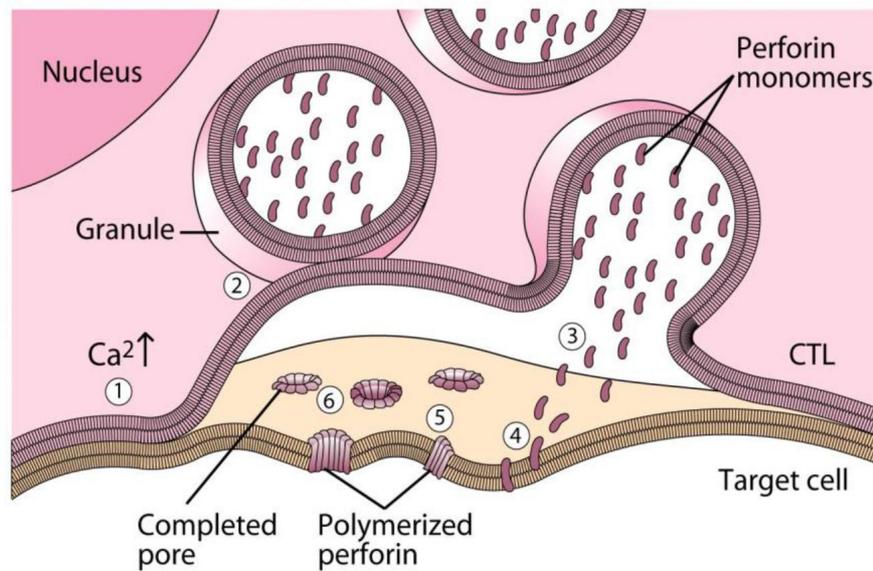
- ▶ Action des CTL pré activée sur la cible (cellule tumorale, allogénique ou infecté : formation d'une **synapse dite sécrétoire**
- ▶ Action de la perforine et granzymes et FAS/ FAS ligand: induction d'une mort cellulaire programmée ou d'apoptose

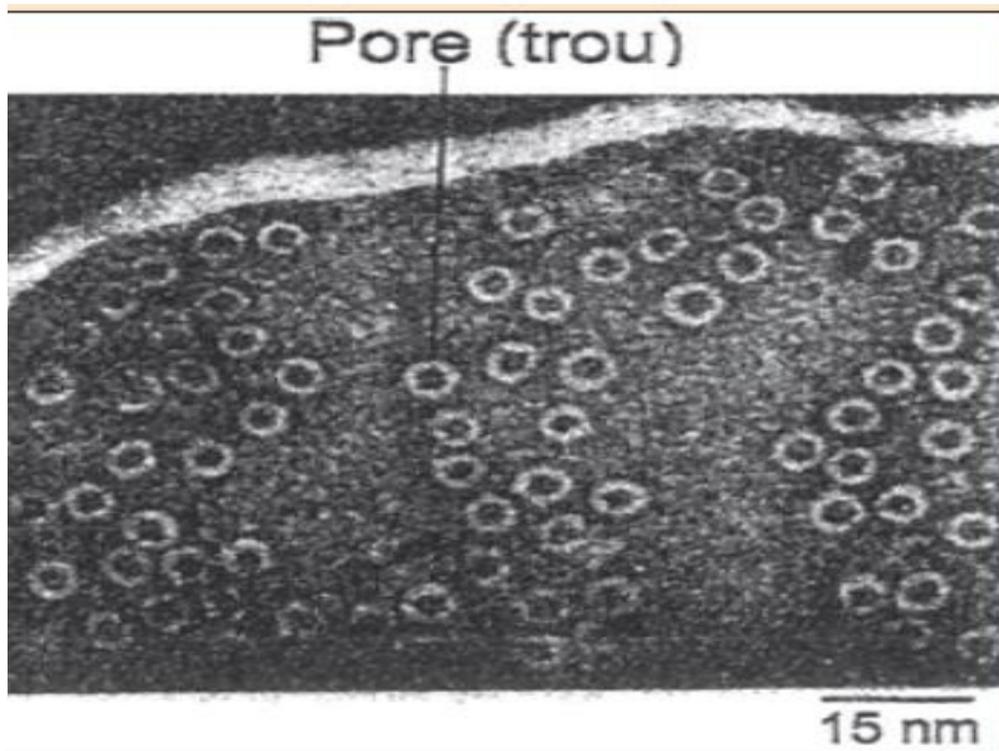




Mécanismes d'action des effecteurs lytiques

Voie perforine/granzyme





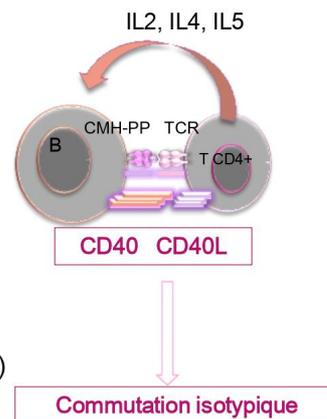
La Réponse Immunitaire Spécifique Humorale

**Interaction entre les lymphocytes T helper
et les Lymphocytes B**

Importance in vivo de l'interaction CD40-CD40L

• La signalisation membranaire CD40-CD40L (CD154) est impératif :

- L'interaction CD40-CD40L est nécessaire à l'activité costimulatrice de toutes les CPA vis-à-vis des lym.T.
- Elle impliquée dans la différenciation des lym.B en cellules mémoires ou en plasmocytes.
- Elle est nécessaire à la mise en place et à la maintenance des centres germinatifs.

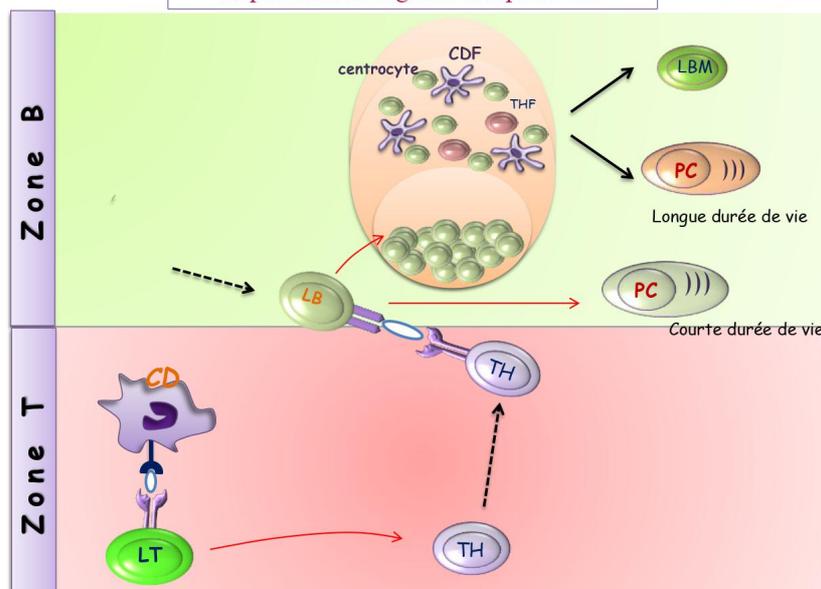


•Syndrome d'IgM par défaut:

1. d'expression CD40L sur les lym. TH (lié au Chr.X)
2. ou du CD40 sur les lym.B, déficit autosomique récessif

Réponse B aux antigènes et génération des plasmocytes

Réponse aux antigènes T dépendants:



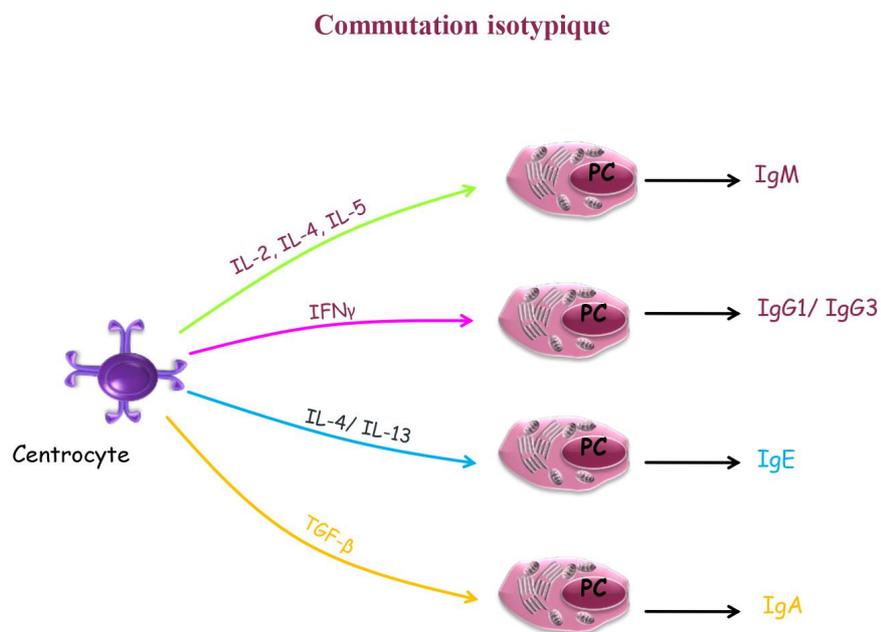
Immunological Reviews 2010 Vol. 237: 117-139

Réponse B aux antigènes et génération des plasmocytes

Réponse aux antigènes T dépendants:

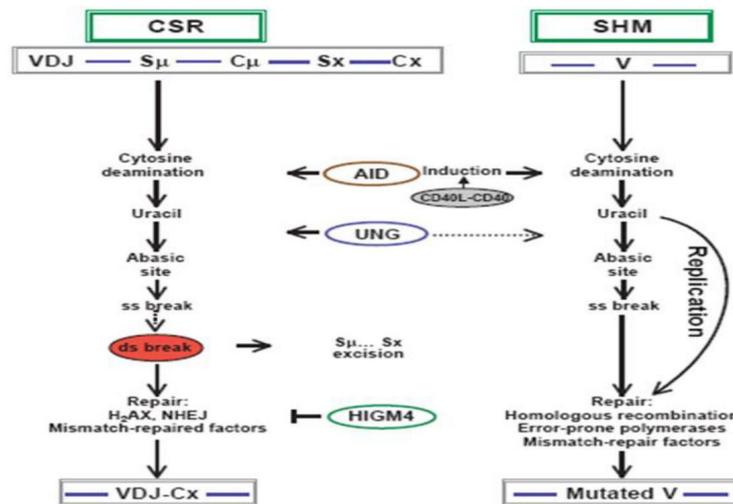
Le centre germinatif est le siège de 03 évènements importants:

- ❖ Maturation D'affinité
- ❖ La Commutation Isotypique
- ❖ Formation De LB Mémoire et Pc A Longue Durée De Vie



The Journal of Immunology 2005

Hypermutation somatique et commutation isotypique:



- AID (activation induced deaminase)
- UNG (uracil-DNA glycosylase)

Les plasmocytes

Les LB activés s'engagent dans la voie de différenciation Plasmocytaire sous l'action combinée de l'IL-2 et l'IL-10.

Ils se transforment en plasmoblastes qui prolifèrent et survivent grâce à l'action de l'IL-6.

LB mémoires

Les LB du CG qui expriment des BCRs de haute affinité sont sélectionnés positivement et quittent le centre germinatif pour entrer dans le compartiment des LB mémoires.

Support de la réponse secondaire.

Recirculent dans les organes lymphoïdes et dans le sang.

Réponse aux antigènes T indépendants:

La majorité des antigènes donnant naissance à une réponse immunitaire humorale sont d'origine protéique et donc sont thymo-dépendants.

Cependant il existe une minorité d'antigènes dits thymo-indépendants qui ne nécessitent pas une coopération des $T\ CD4^+$. Ils induisent une réponse humorale faible, il n'y a pas de formation de centre germinatif, et donc les anticorps produits sont de classe IgM (pas de commutation isotypique), il n'y a pas non plus de mémoire.