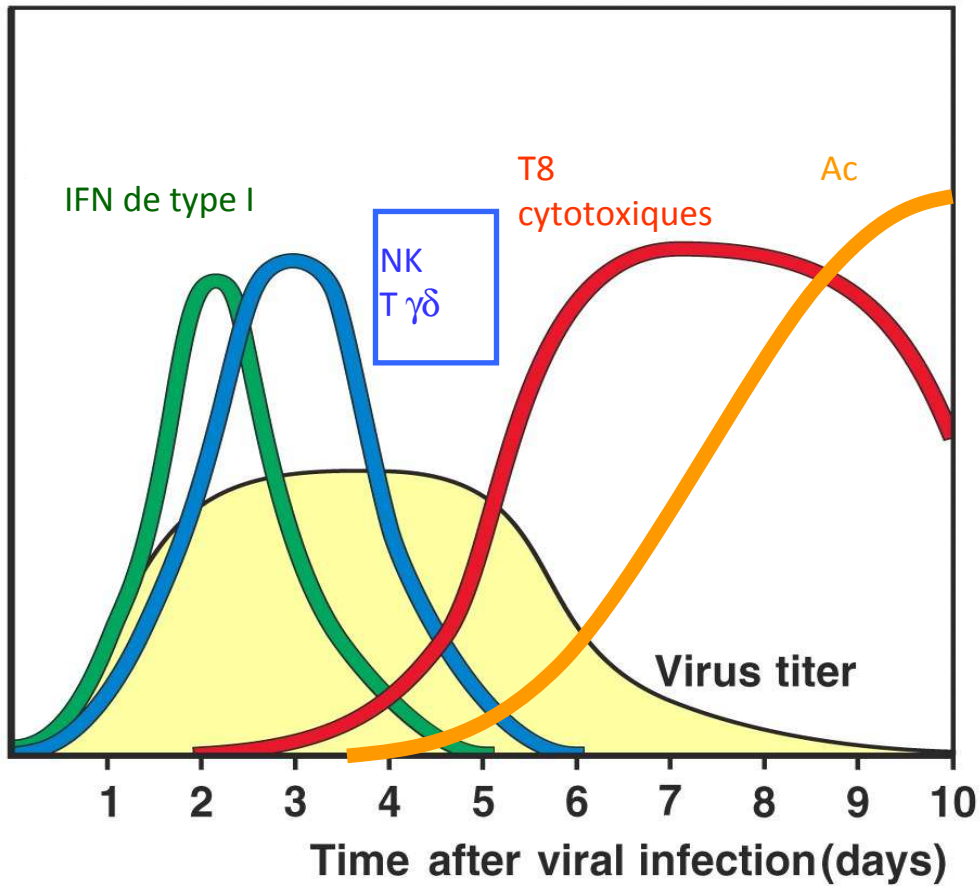
REPONSES IMMUNES CELLULAIRES

Cinétique de la réponse immunitaire



Les exigences d'activation differentes dans le cas des cellules effectrices et naives

TABLE 14-1 Comparison of naive and effector T cells

Property	Naive T cells	Effector T cells
Co-stimulatory signal (CD28-B7 interaction)	Required for activation	Not required for activation
CD45 isoform	CD45RA	CD45RO
Cell-adhesion molecules (CD2 and LFA-1)	Low	High
Trafficking patterns	HEVs* in secondary lymphoid tissue	Tertiary lymphoid tissues; inflammatory sites

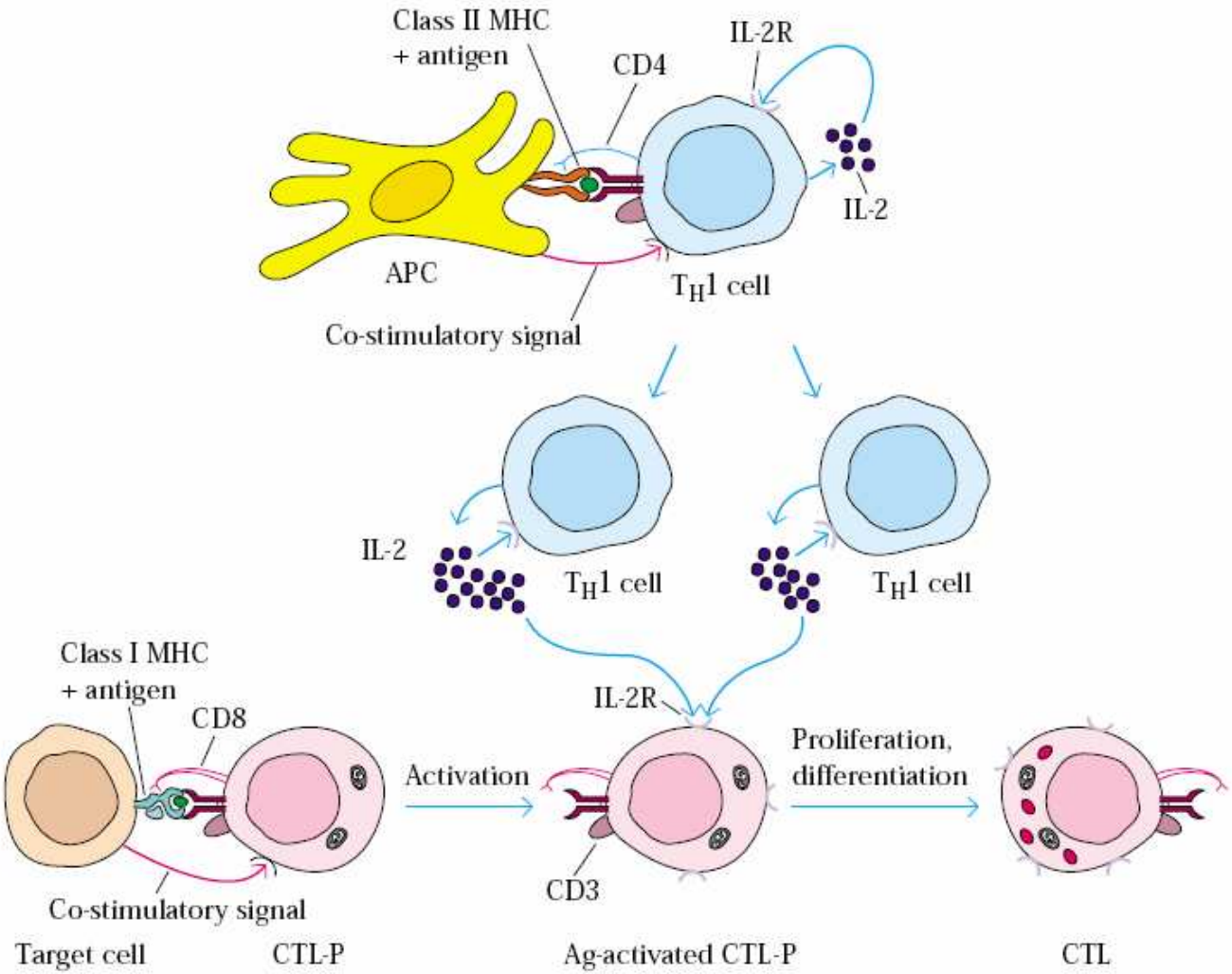
*HEV = high endothelial venules, sites in blood vessel used by lymphocytes for extravasation.

Effecteur CD8 = CTL
Naïve CD8 = CTL-P

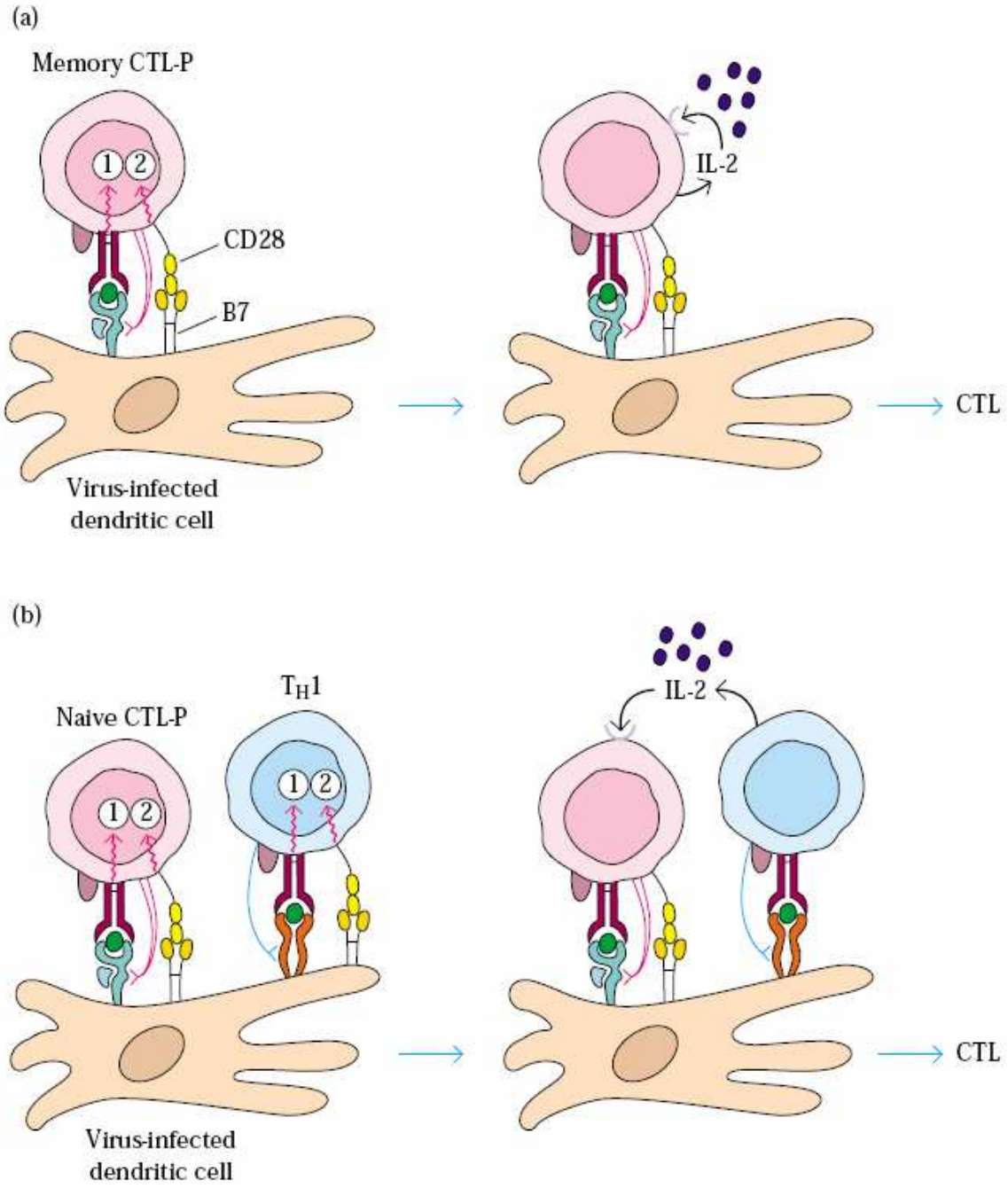
CD2 (LFA-2) – partenaire de LFA-3 (CD58)
LFA-1 – partenaire de ICAM-1
VLA-4 – partenaire de VCAM-4

TABLE 14-2 Effector molecules produced by effector T cells

Cell type	Soluble effectors	Membrane-bound effectors
CTL	Cytotoxins (perforins and granzymes), IFN-γ, TNF-β	Fas ligand (FASL)
T_H1	IL-2, IL-3, TNF-β, IFN-γ, GM-CSF (high)	Tumor necrosis factor β (TNF-β)
T_H2	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF (low)	CD40 ligand



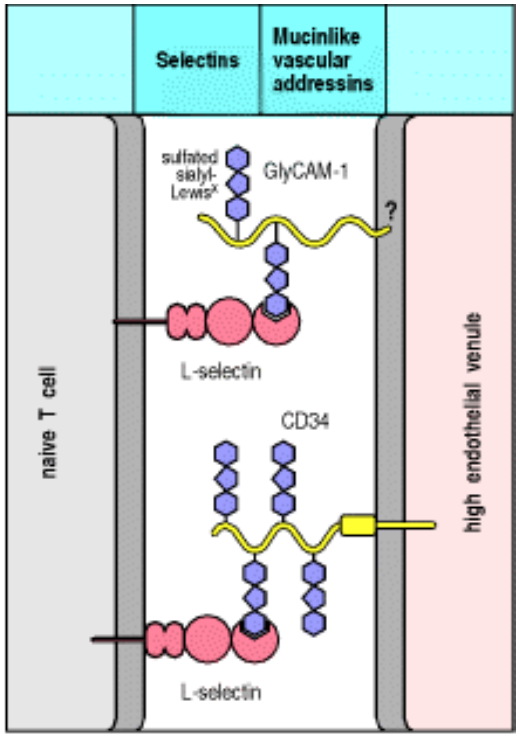
IL-2R expression	–	+	+
IL-2 expression	–	±	±
Proliferation	–	–	+
Effector cytotoxic function	–	–	+


(a)
Memory CTL-P
1
2
CD28
B7
Virus-infected
dendritic cell
IL-2
CTL
(b)
Naive CTL-P
T_H1
1
2
Virus-infected
dendritic cell
IL-2
CTL

Chimiotactisme et adhésion cellulaire

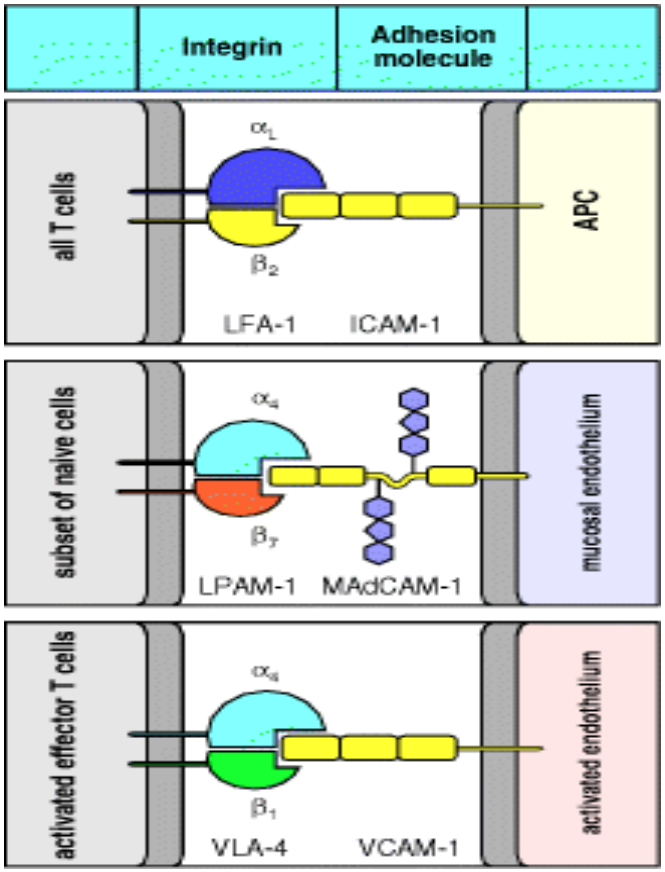
- Quatre familles de molécules sont impliquées dans l'adhésion des cellules immunitaires (adhésion aux cellules endothéliales, adhésion entre cellules immunitaires, etc.)
  - Sélectines
  - Molécules de type mucine
  - Intégrines
  - Membres de la superfamille des immunoglobulines

Sélectines et adressines



- Rôle des sélectines dans le homing des lymphocytes T vers certains tissus
  - P.ex. L-sélectine n'est exprimée que sur les lymphocytes T naïfs et les aide à rejoindre les ganglions lymphatiques via des adressines spécifiques (les adressines sont des molécules de type mucine)
  - Il y a d'autres sélectines impliquées dans le homing d'autres cellules (la sélectine peut être soit sur la cellule immunitaire soit sur l'endothélium vasculaire)

- L'interaction de la sélectine avec son ligand est assez lâche et permet uniquement d'arrêter (voire seulement de ralentir) la cellule immunitaire
- L'adhésion proprement dit et éventuellement la diapédèse nécessitent l'intervention des intégrines

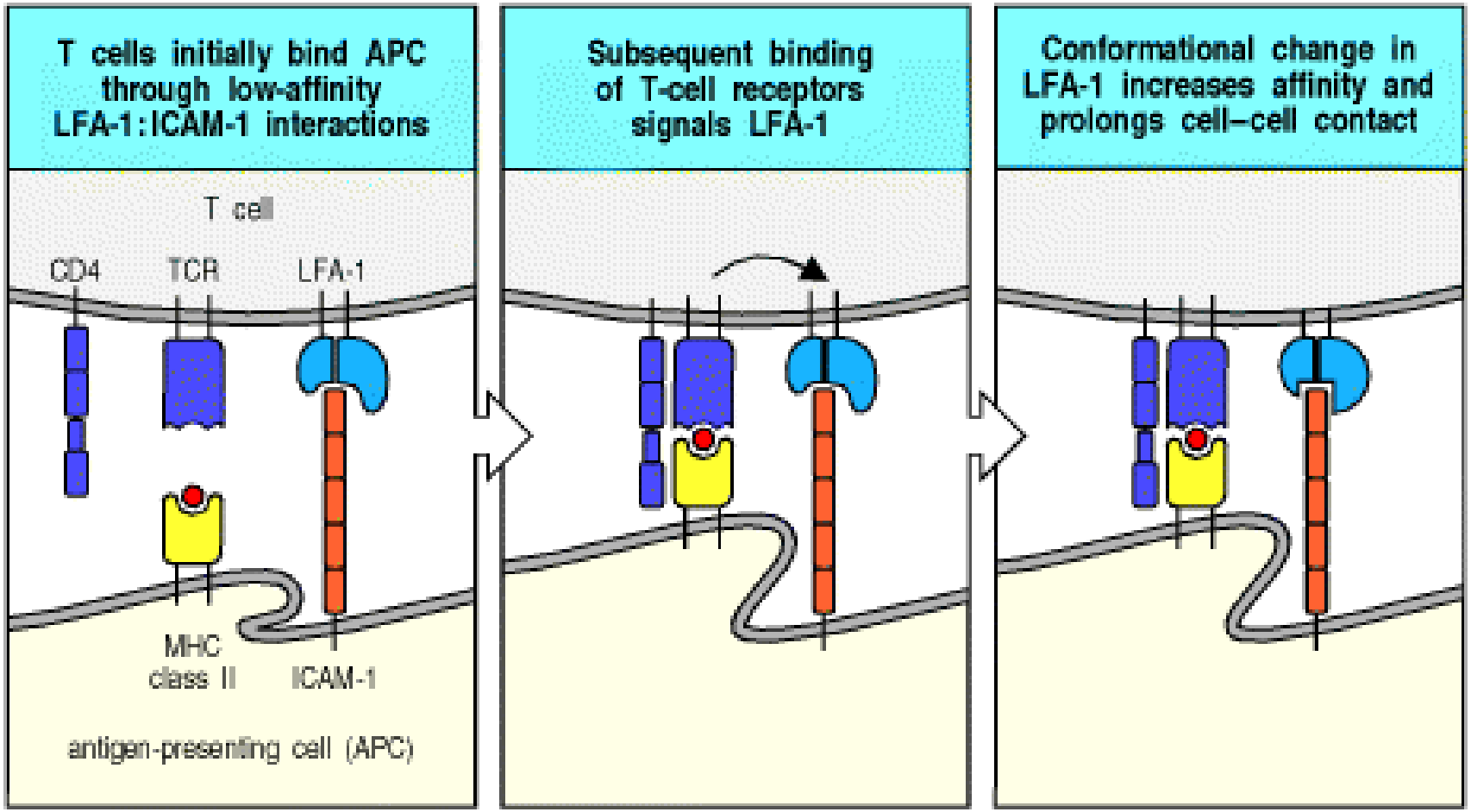


Intégrines

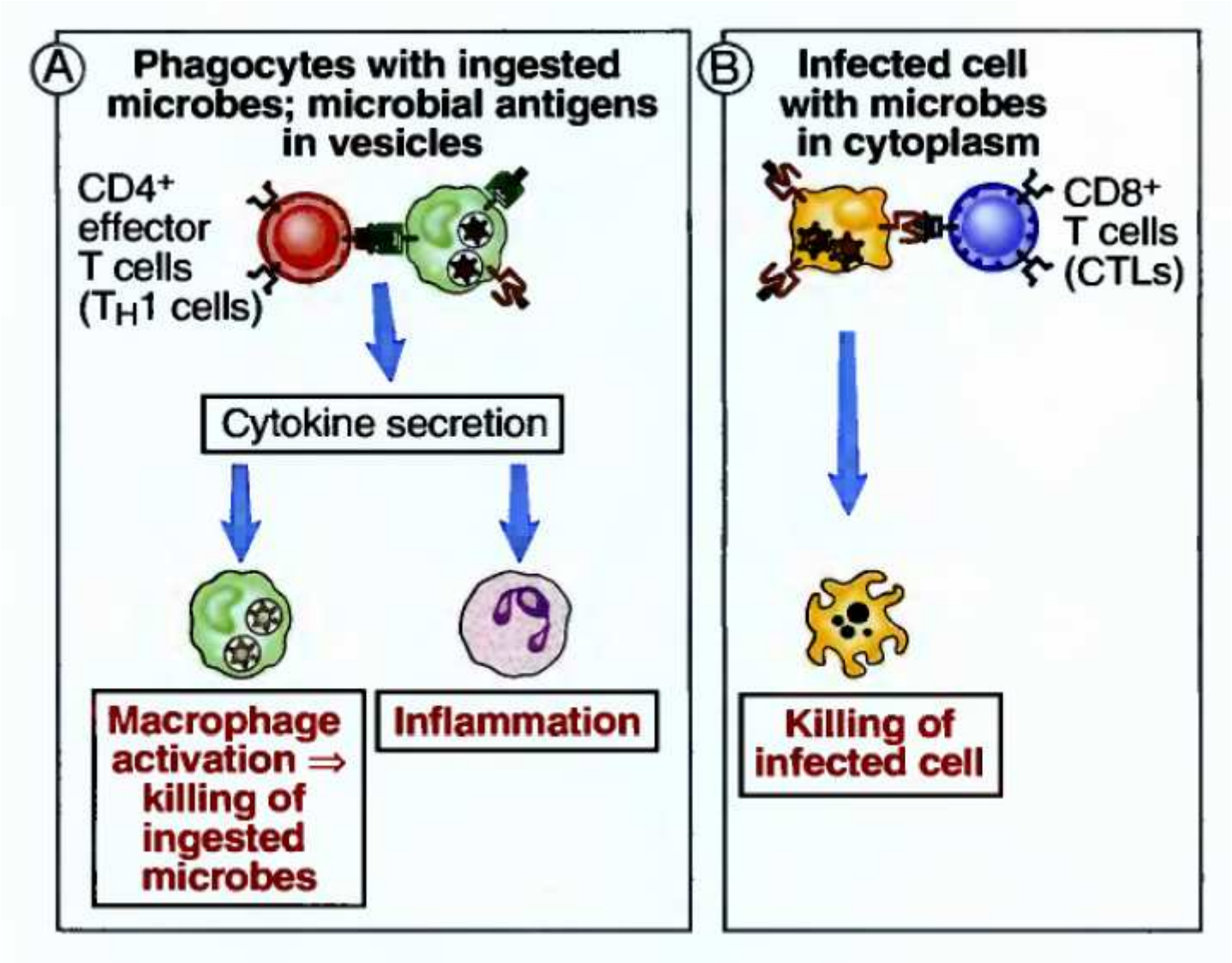
- Les intégrines jouent un rôle fondamental dans l'adhésion (aux endothélium mais aussi entre lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigènes)

- Les intégrines sont des hétérodimères
- Le type de chaîne β détermine la classe de l'intégrine
- Leurs ligands sont des molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines
- Une intégrine très importante pour l'adhésion des cellules immunitaire est LFA-1 (une intégrine de la famille β2)

Changement de conformation des intégrines et stabilisation de l'interaction



DEUX STRATEGIES DANS L'IMMUNITE CELLULAIRE CONTRE LES MICROBES INTRACELLULAIRES



Réponses lymphocytaires T

- Deux types de réponses après interaction avec l'antigène en périphérie
  - différenciation auxiliaire (lymphocytes $CD4^+$)
    - sécrétion de cytokines et expression membranaire de ligands favorisant l'activation d'autres types cellulaires
      - lymphocytes B, lymphocytes T cytotoxiques, macrophages, cellules NK, etc.
  - différenciation cytotoxique (lymphocytes $CD8^+$)

Réponses auxiliaires

- Après activation par l'antigène, le lymphocyte auxilaire $CD4^+$ subit une « superspécialisation » selon le type de cellule qu'il va « aider »
  - aide aux lymphocytes B et à la production d'anticorps : lymphocytes auxiliaires Th2
  - aide aux lymphocytes T cytotoxiques, aux NK et aux macrophages : lymphocytes auxiliaires Th1
- Th1 et Th2 se distinguent fondamentalement par le type de cytokines qu'ils sécrètent

© Property	T_H1 subset	T_H2 subset
Cytokines produced		
IFN-γ, IL-2, TNF	+++	-
IL-4, IL-5, IL-13	-	+++
IL-10	+/-	++
IL-3, GM-CSF	++	++
Cytokine receptor expression		
IL-12R β chain	++	-
IL-18R	++	-
Chemokine receptor expression		
CCR3, CCR4	+/-	++
CXCR3, CCR5	++	+/-
Ligands for E- and P- selectin	++	+/-
Antibody isotypes stimulated	IgG2a (mouse)	IgE; IgG1 (mouse)/ IgG4 (humans)
Macrophage activation	+++	-

Cytokines Th1 et Th2

TABLE 12-4 CYTOKINE SECRETION AND PRINCIPAL FUNCTIONS OF MOUSE T_H1 AND T_H2 SUBSETS

Cytokine/function	T_H1	T_H2
Cytokine secretion		
IL-2	+	−
IFN-γ	++	−
TNF-β	++	−
GM-CSF	++	+
IL-3	++	++
IL-4	−	++
IL-5	−	++
IL-10	−	++
IL-13	−	++
Functions		
Help for total antibody production	+	++
Help for IgE production	−	++
Help for IgG2a production	++	+
Eosinophil and mast-cell production	−	++
Macrophage activation	++	−
Delayed-type hypersensitivity	++	−
T_C-cell activation	++	−

SOURCE: Adapted from F Powrie and RL Coffman, 1993, *Immunol. Today* **14**:270.

Th1 effector

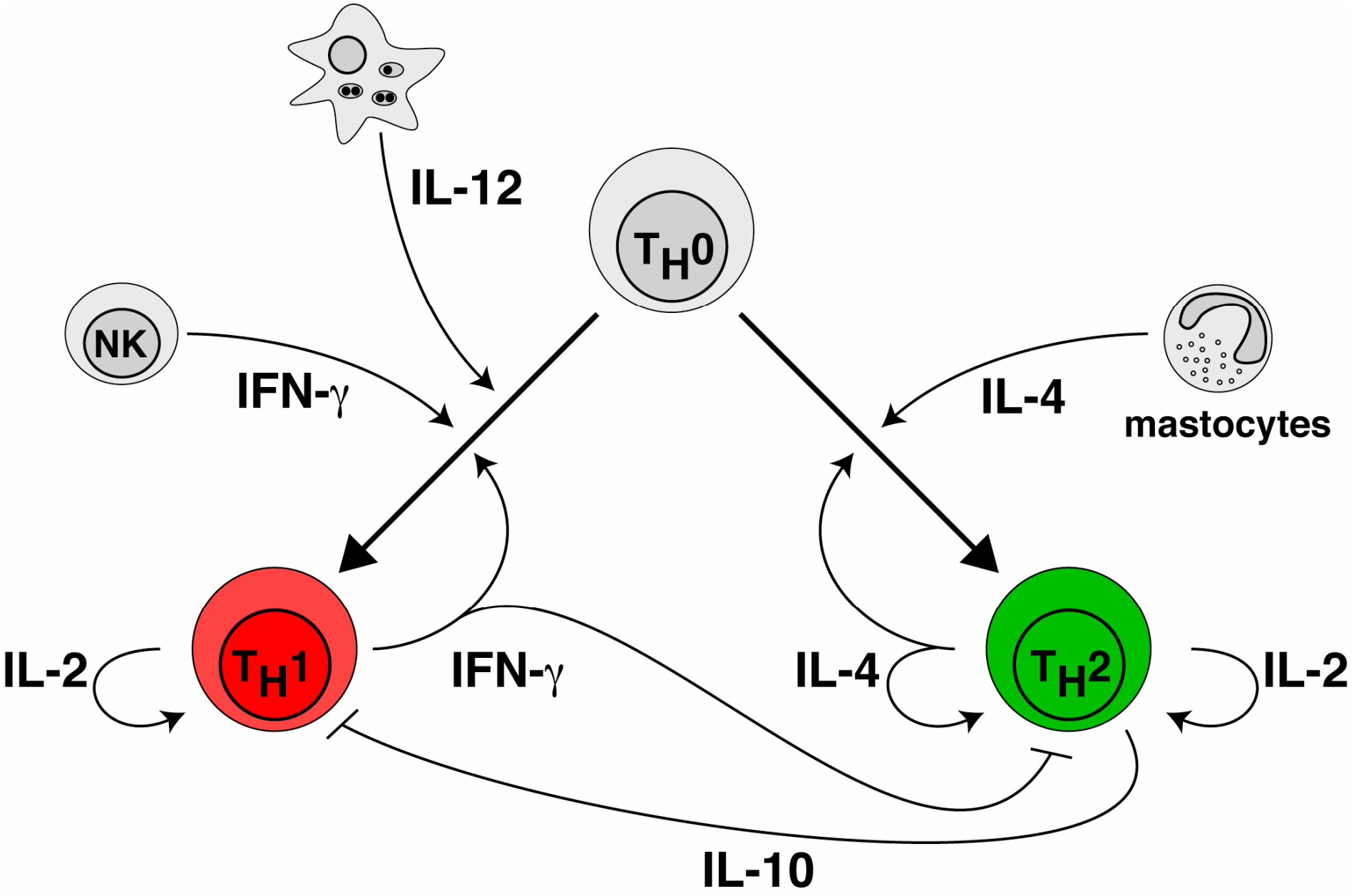
- IFNγ producer (anti-viral activity, macrophage activator, upregulation of MHC gene expression, control of IgG subclasses ...)
- FasL and granzymes expression -> cytotoxic potential
- Clearance of intracellular pathogens, reservoirs

Th2 effector

- IL-4, IL-5, IL-13 expression
- B cell help, growth
- Immunoglobulin switching IgM -> IgG1, IgE
- Eosinophil activation

- Clearance of parasites, allergic responses

CROSS-REGULATION DES CYTOKINES



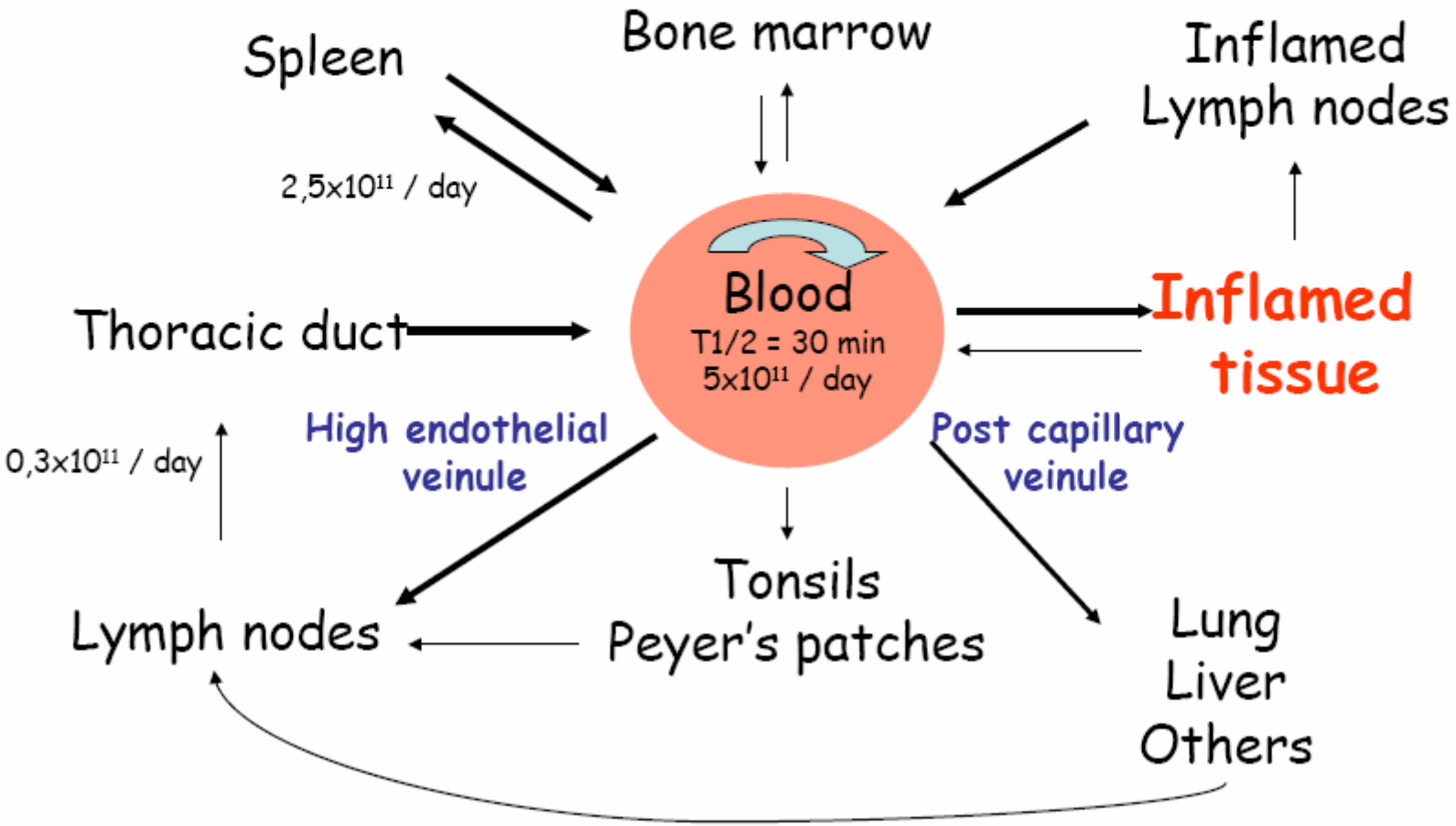
Polarisation de certaines réponses immunitaires

- Dans certains cas, la réponse immunitaire est polarisée, c'est-à-dire qu'elle va se caractériser surtout par une production d'anticorps avec peu d'activation de cellules cytototoxiques et de macrophages ou vice-versa
- C'est le type de lymphocyte T auxiliaire qui va déterminer la polarisation de la réponse
- Les cytokines de type Th1 (IFN-γ) inhibent le développement de réponses de type Th2 et les réponses humorales elles-mêmes et les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) inhibent le développement des réponses de type Th1 et les cellules cytotoxiques elles-mêmes

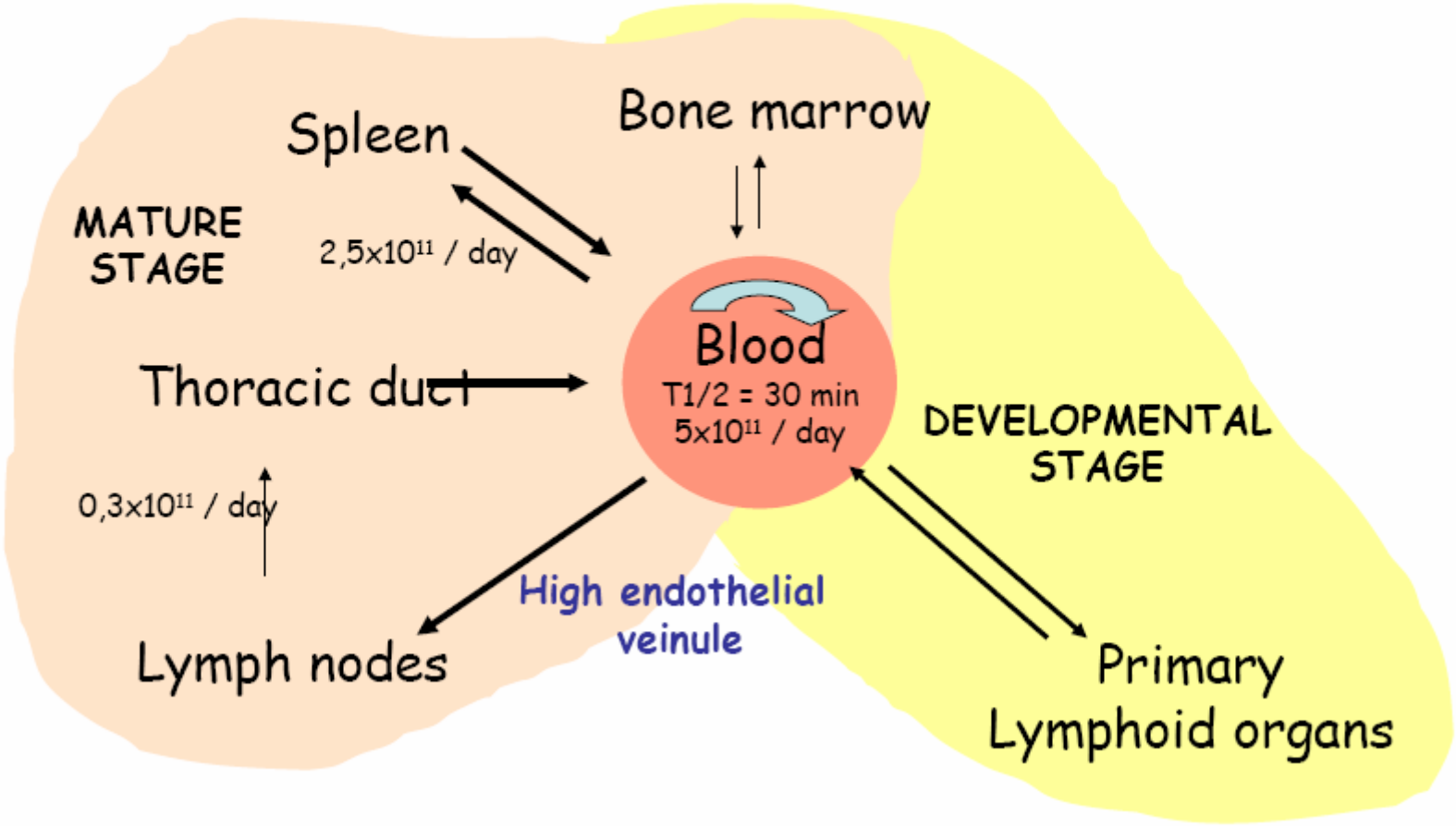
Qu'est ce qui détermine que le lymphocyte T CD4+ va devenir Th1 ou Th2?

- Le « climat » cytokinique au moment de la première interaction avec l'antigène. IFNgamma , IL12, IL18 – Th1; IL4 – Th2
- Le type de cellule présentatrice d'antigène responsable de la première activation
  - cellule dendritique : svt Th1
  - lymphocyte B : svt Th2

Lymphocyte trafficking



Naive lymphocytes



Multistep model of leucocyte-endothelium interaction

Tethering Rolling Binding Firm arrest Migration

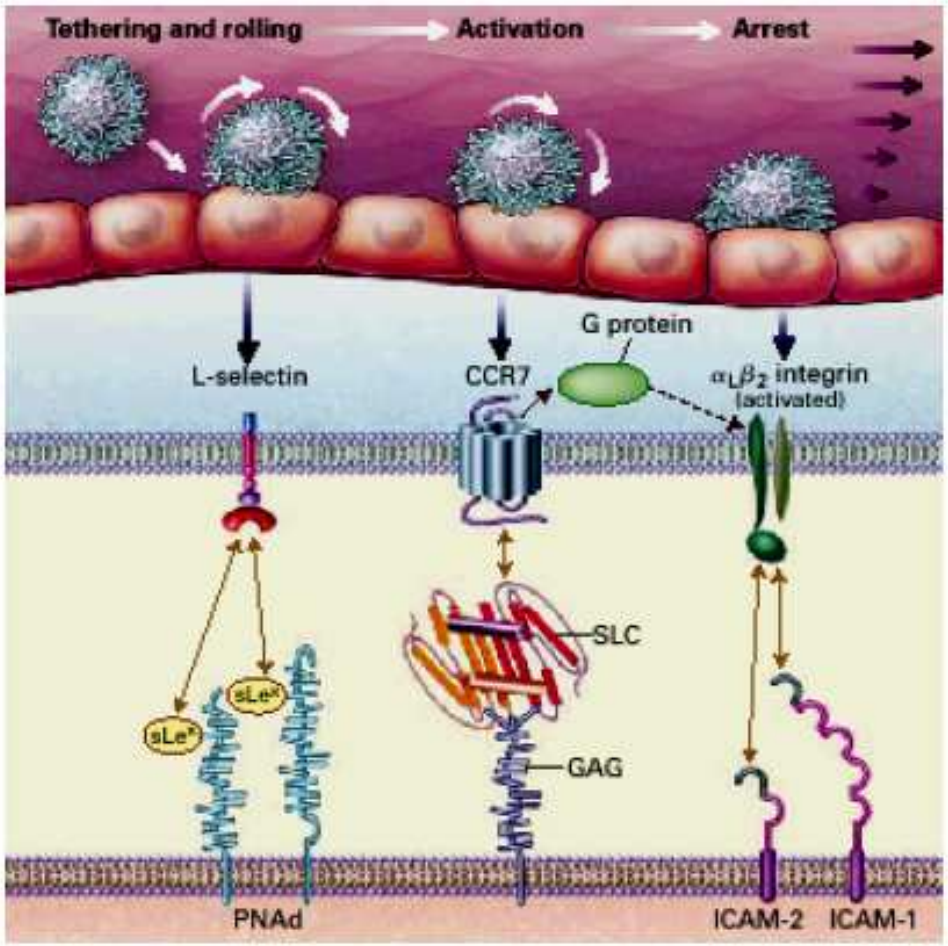
4000 mM/s -> 40 mM/s

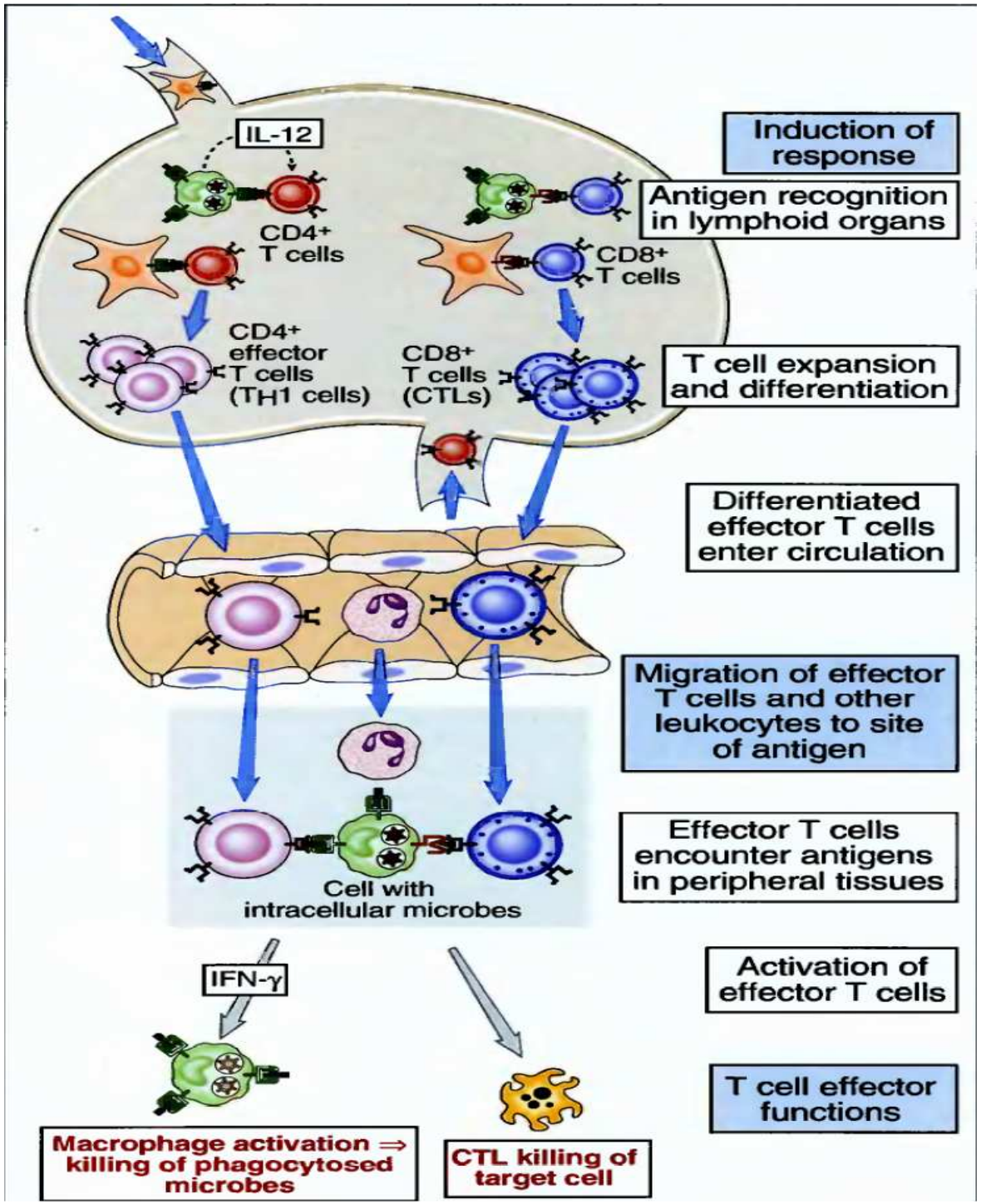
Initial contact
Selectins, then integrins

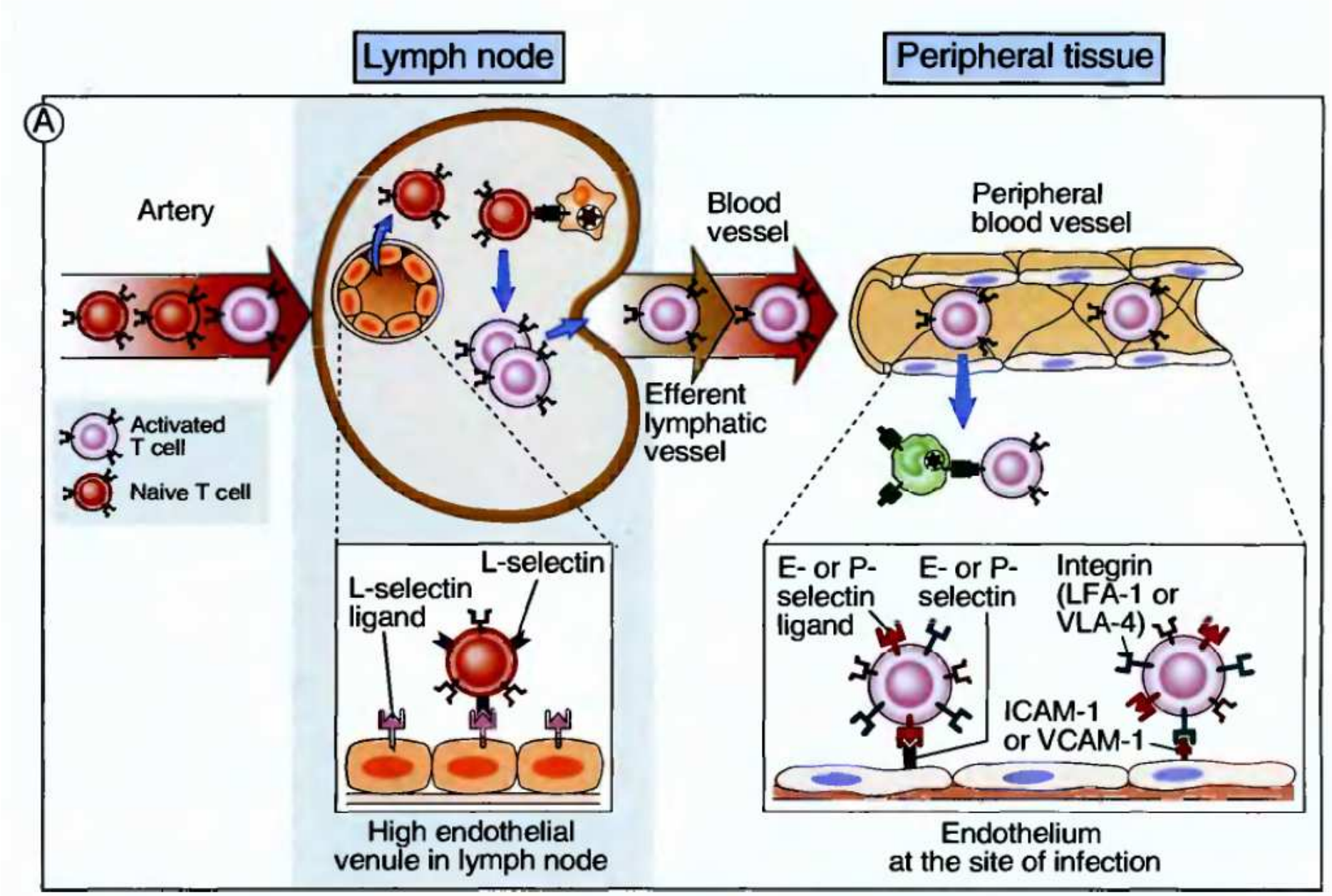
Integrin activation
via chemokines

Integrin binding
then cross talk

T cell entry in node : HEV



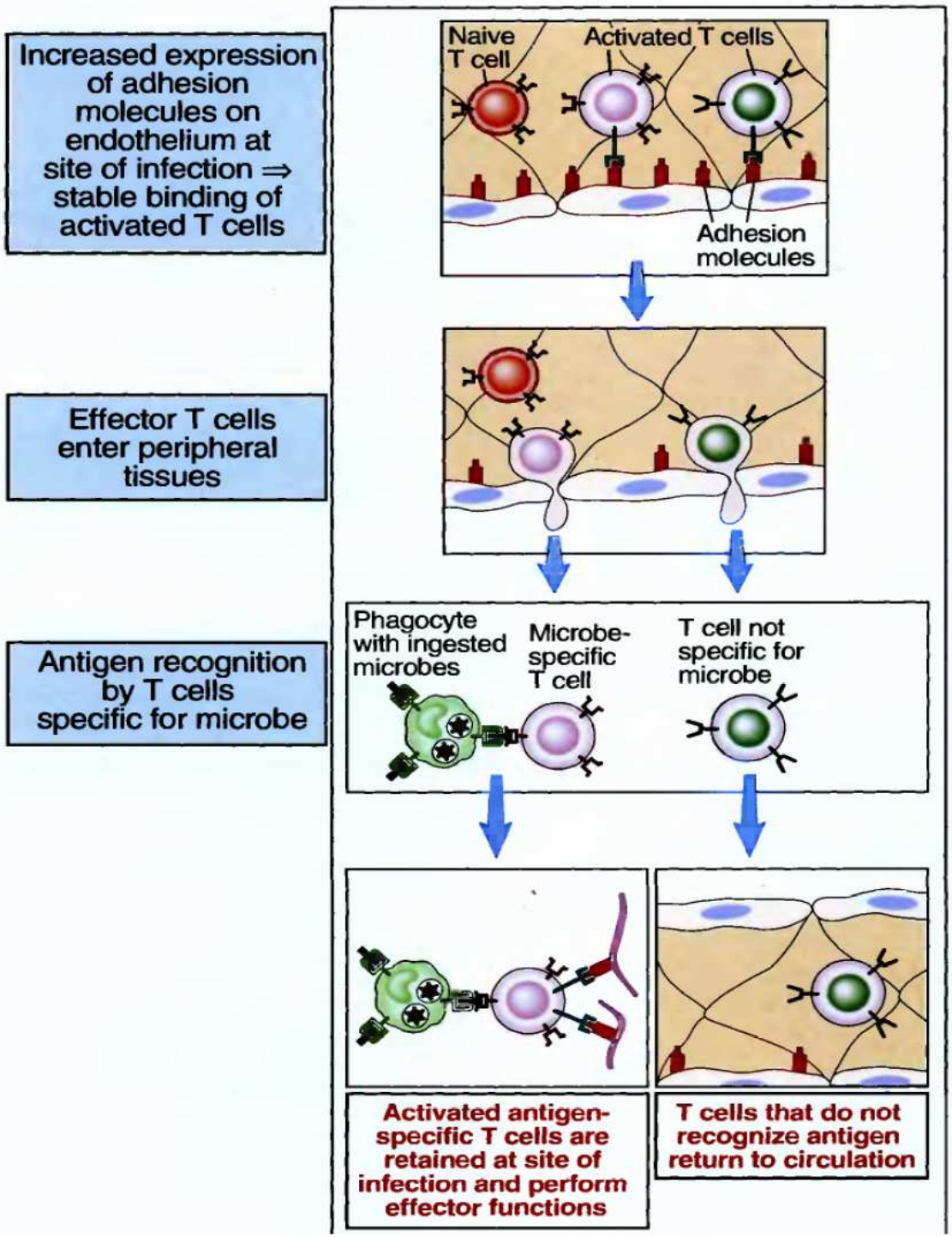

IL-12
CD4+ T cells
CD8+ T cells
CD4+ effector T cells (TH1 cells)
CD8+ T cells (CTLs)
Cell with intracellular microbes
IFN-γ
Macrophage activation ⇒ killing of phagocytosed microbes
CTL killing of target cell
Induction of response
Antigen recognition in lymphoid organs
T cell expansion and differentiation
Differentiated effector T cells enter circulation
Migration of effector T cells and other leukocytes to site of antigen
Effector T cells encounter antigens in peripheral tissues
Activation of effector T cells
T cell effector functions

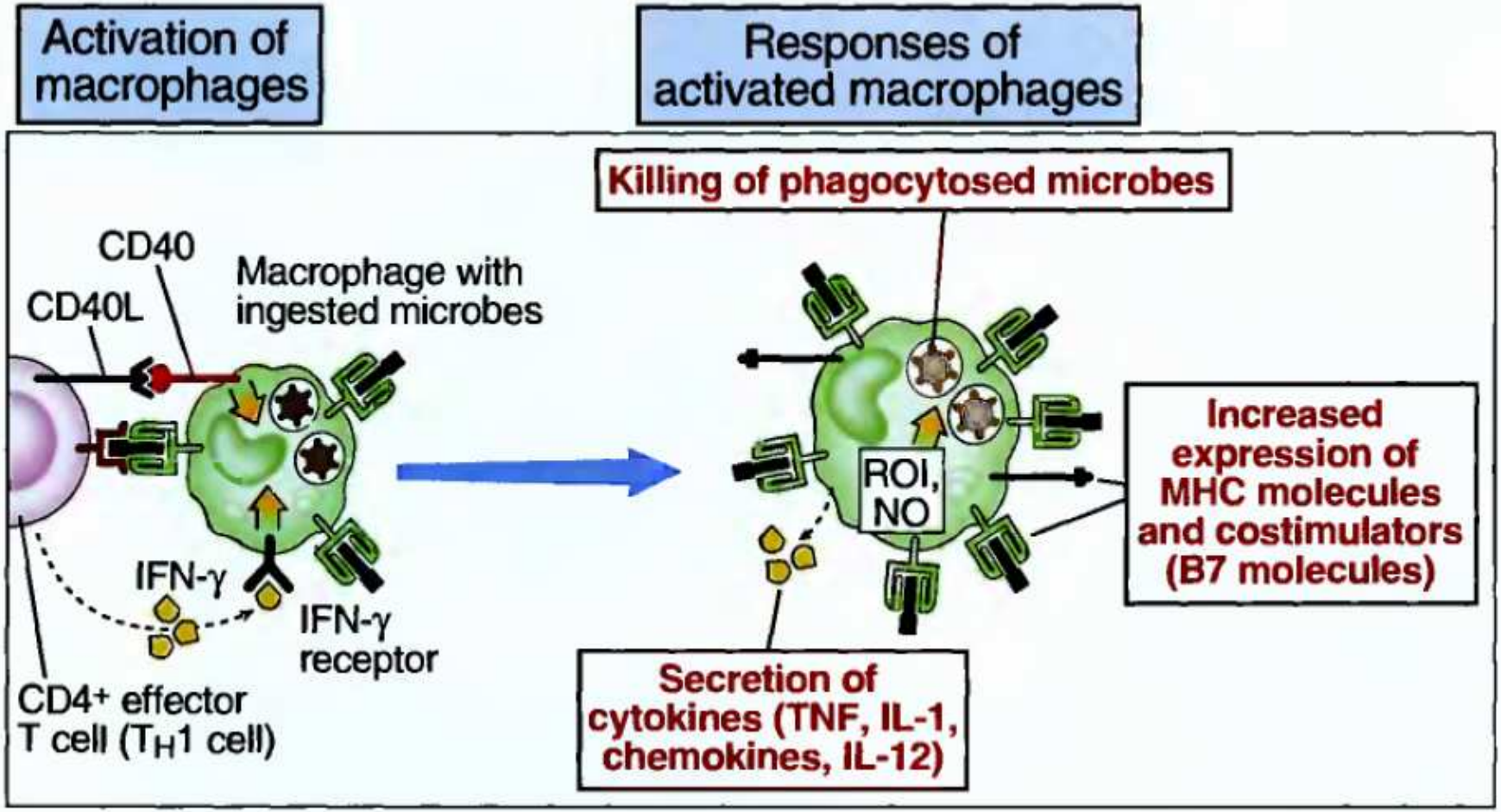


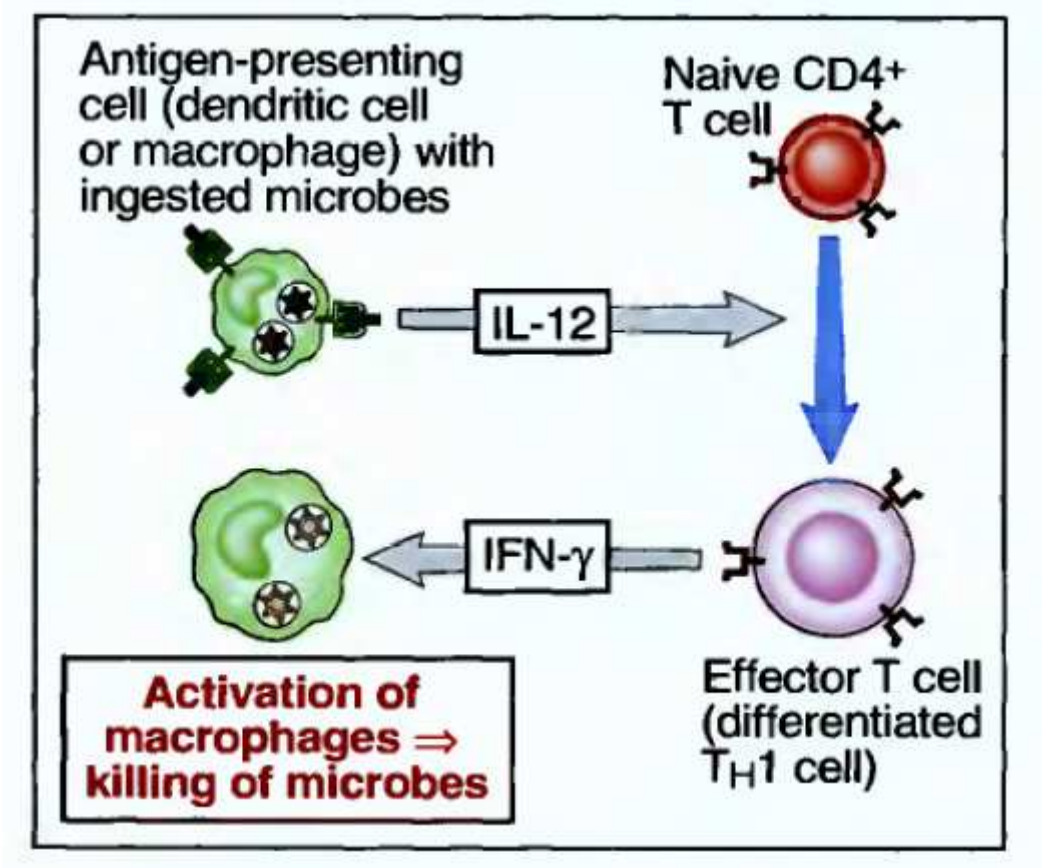
Macrophage + pathogene = activation = IL1 + TNFalfa = activation endothelium (E,P-selectine)

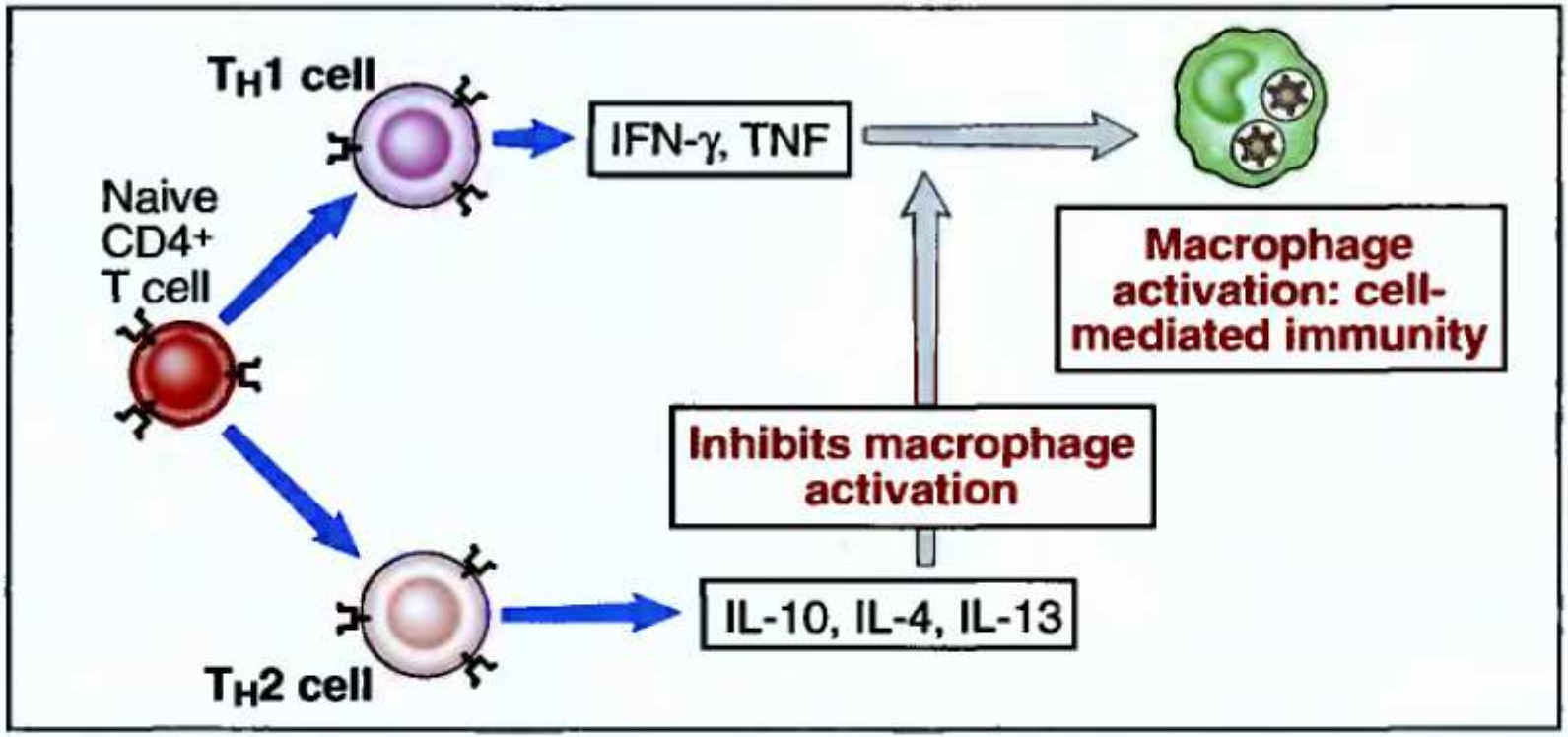
Ⓑ

T cell homing receptor	Ligand on endothelial cell	Function of receptor: ligand pair
Naive T cells L-selectin	L-selectin ligand	Adhesion of naive T cells to high endothelial venule in lymph node
Activated (effector and memory) T cells E- and P-selectin ligand	E- or P-selectin	Initial weak adhesion of effector and memory T cells to cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection
LFA-1 (β2 integrin) or VLA-4 (β1 integrin)	ICAM-1 or VCAM-1	Stable arrest on cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection


Increased expression of adhesion molecules on endothelium at site of infection ⇒ stable binding of activated T cells
Naive T cell
Activated T cells
Adhesion molecules
Effector T cells enter peripheral tissues
Antigen recognition by T cells specific for microbe
Phagocyte with ingested microbes
Microbe-specific T cell
T cell not specific for microbe
Activated antigen-specific T cells are retained at site of infection and perform effector functions
T cells that do not recognize antigen return to circulation


Activation of macrophages
Responses of activated macrophages
Killing of phagocytosed microbes
CD40
CD40L
Macrophage with ingested microbes
IFN-γ
IFN-γ receptor
CD4+ effector T cell (TH1 cell)
ROI, NO
Increased expression of MHC molecules and costimulators (B7 molecules)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, chemokines, IL-12)

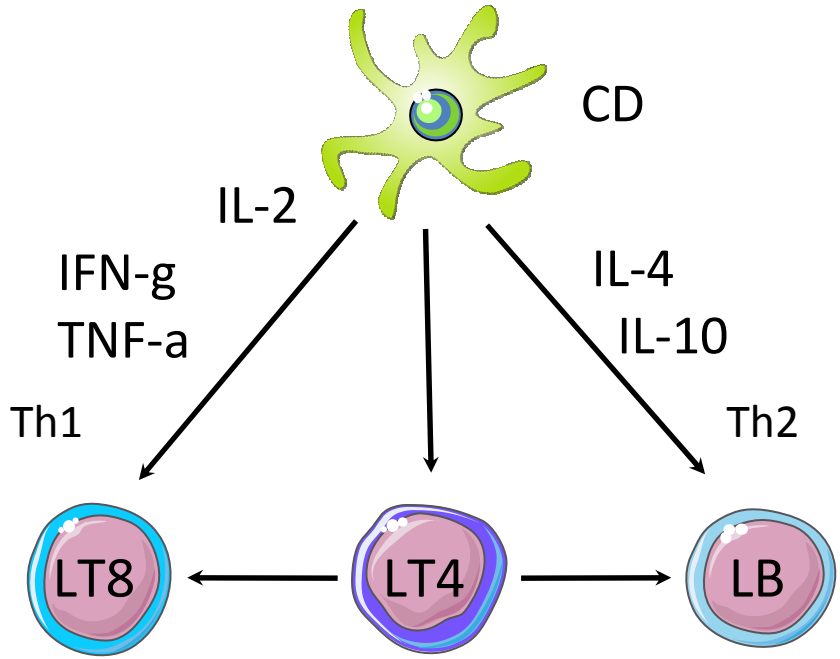

Antigen-presenting cell (dendritic cell or macrophage) with ingested microbes
Naive CD4+ T cell
IL-12
IFN-γ
Activation of macrophages ⇒ killing of microbes
Effector T cell (differentiated T_H1 cell)



Infection	Response	Outcome
Leishmania major	Most mouse strains: T_H1 ⇒ BALB/c mice: T_H2 ⇒	Recovery Disseminated infection
Mycobacterium leprae	Some patients: T_H1 ⇒ Some patients: Defective T_H1 or dominant T_H2 ⇒	Tuberculoid leprosy Lepromatous leprosy (high bacterial count)

Modalités de la réponse immunitaire

L'exemple de la lèpre



Lèpre tuberculoïde

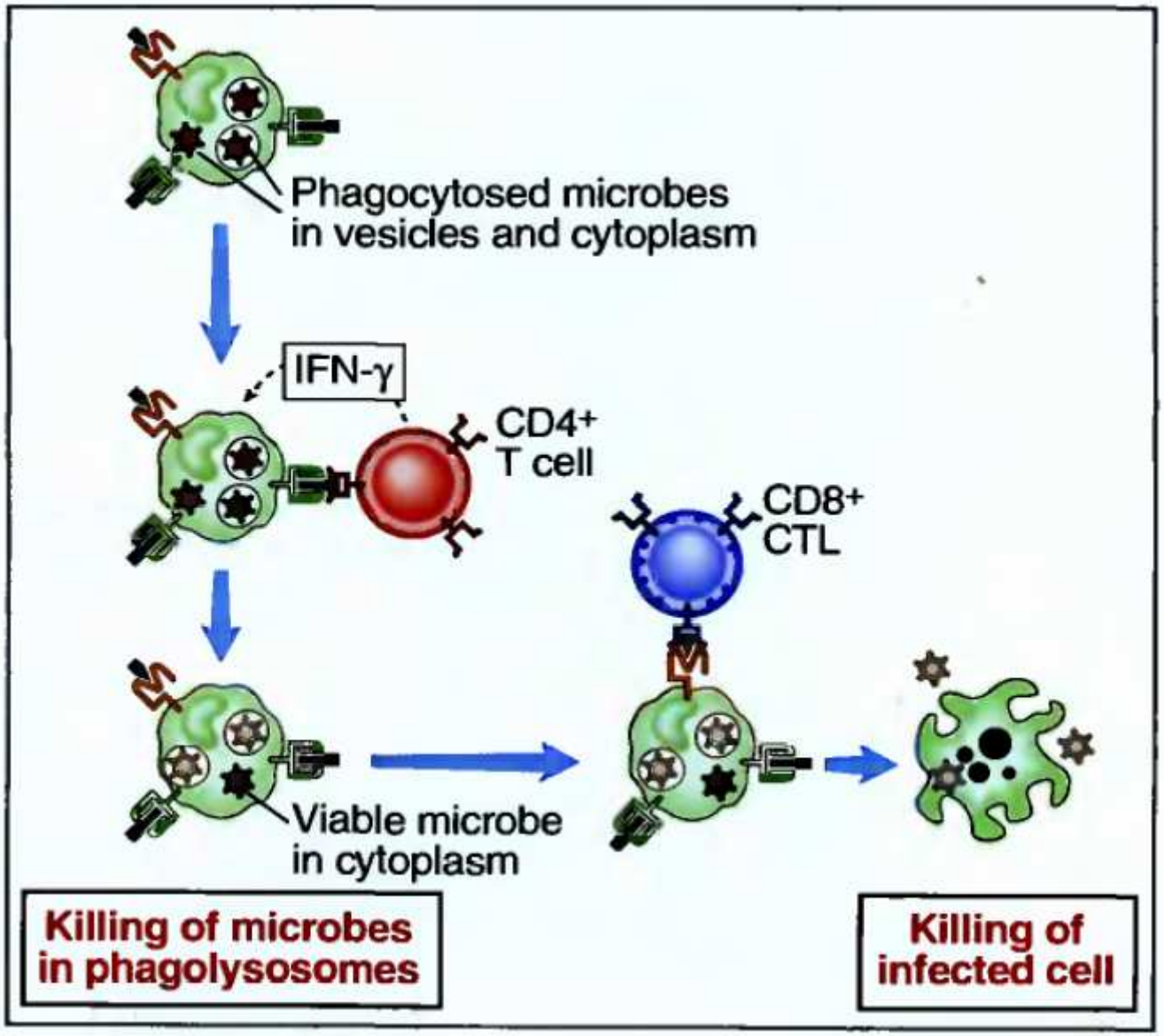
Cytotoxicité
Granulome
Hypersensibilité retardée

Peu de bacille
Forme peu contagieuse
Lente extension de lésions cutanées et nerveuses

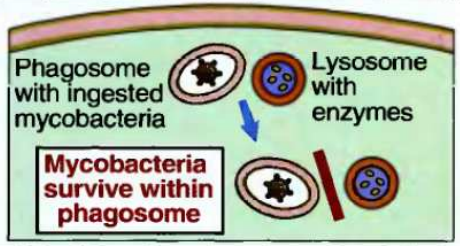
Lèpre lépromateuse

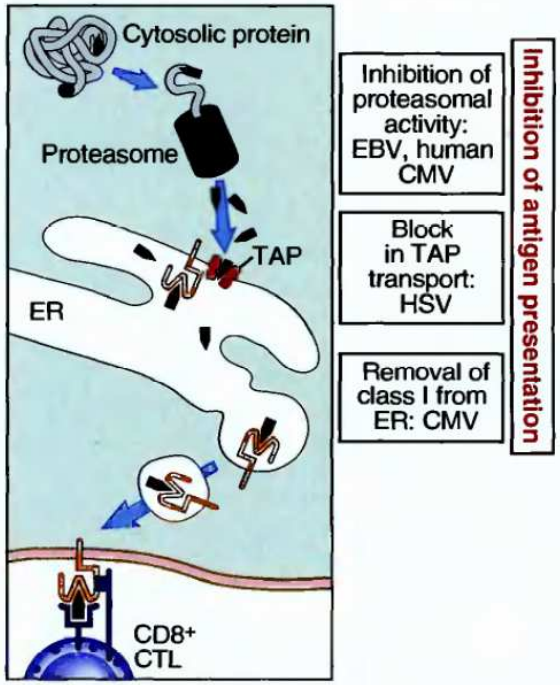
Pas de cytotoxicité
ni granulome
ni hypersensibilité retardée

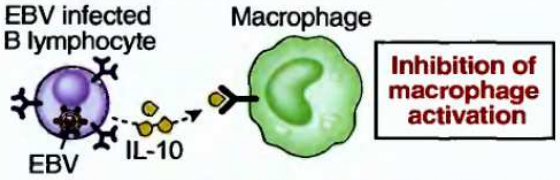
Beaucoup de bacille
Forme très contagieuse
Mort en 5 à 6 ans

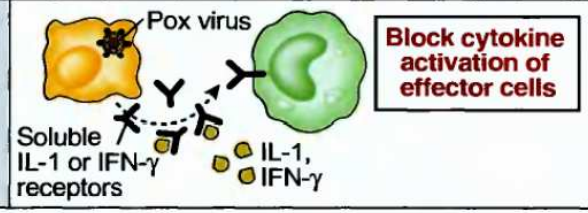

Phagocytosed microbes
in vesicles and cytoplasm
IFN-γ
CD4+
T cell
CD8+
CTL
Viable microbe
in cytoplasm
Killing of microbes
in phagolysosomes
Killing of
infected cell

Microbe	Mechanism
Mycobacteria	Inhibition of phagolysosome fusion
Herpes simplex virus (HSV)	Inhibition of antigen presentation: HSV peptide interferes with TAP transporter
Cytomegalovirus (CMV)	Inhibition of antigen presentation: inhibition of proteasomal activity; removal of class I MHC molecules from endoplasmic reticulum (ER)
Epstein-Barr virus (EBV)	Inhibition of antigen presentation: inhibition of proteasomal activity
Epstein-Barr virus (EBV)	Production of IL-10, inhibition of macrophage activation
Pox virus	Inhibition of effector cell activation: production of soluble cytokine receptors









Cytotoxicité à médiation cellulaire

- La lyse d'une cellule cible sans l'intervention d'anticorps par la libération polarisée de perforines et l'induction de l'apoptose (granzymes et FasLigand)
- Une machinerie utilisée par deux cellules cytotoxiques voisines
  - L'ancêtre : la cellule natural killer (NK)
  - Sa descendante « moderne » : le lymphocyte T cytotoxique
- La machinerie est la même mais le trigger est différent
  - Pour le lymphocyte T cytotoxique : TCR
  - Pour la NK : ?

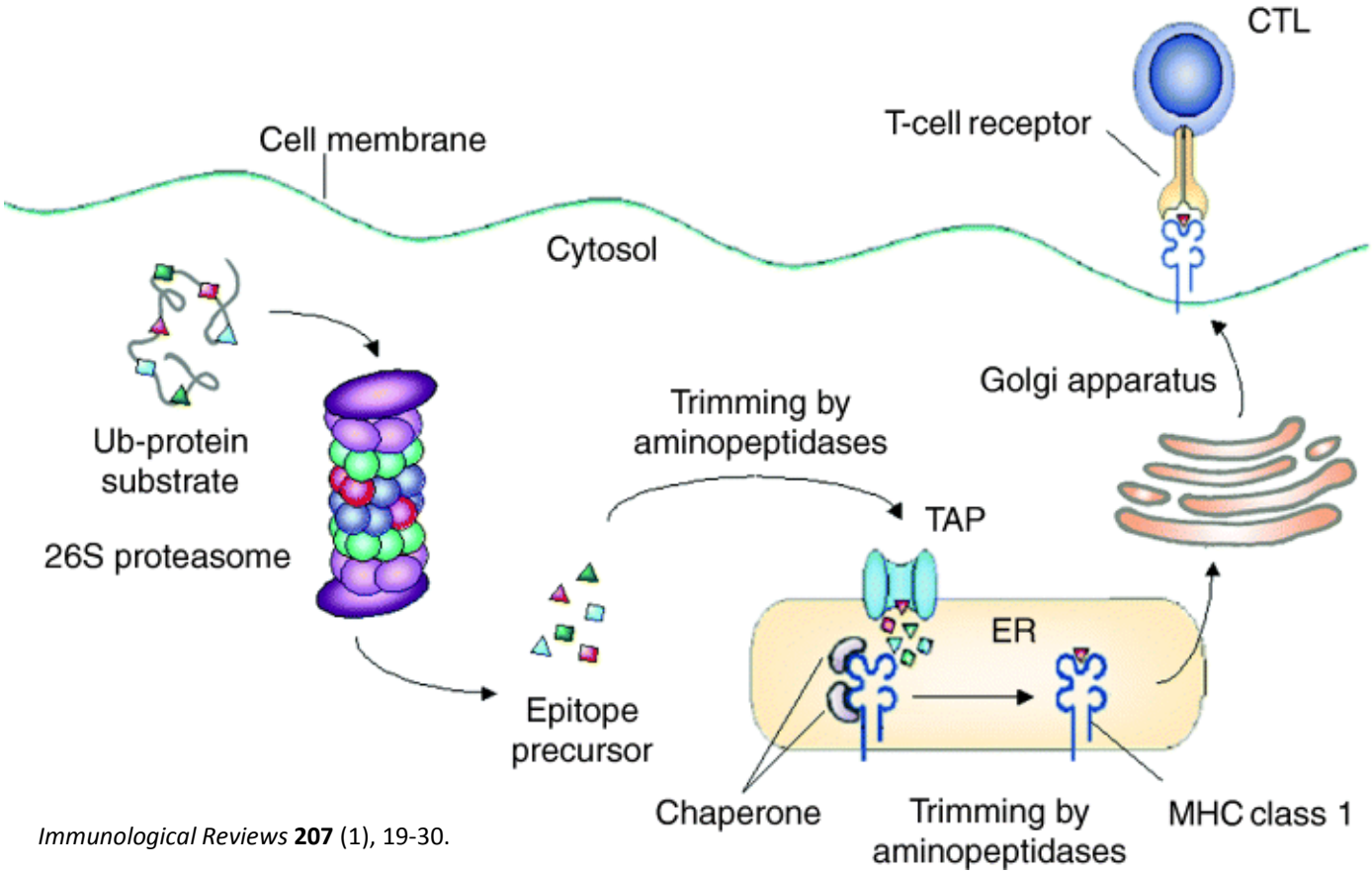
CD8 effectors

- Cytotoxic potential: granzymes, perforin
- IFNg production
- Directed to class I MHC expressed by infected cells, tumors, …
- Complementary function with NK cells
- Required for clearance of viral reservoirs, cancer cells, …
- Involved in numerous autoimmune pathologies, allograft rejection due to their auto destructive potential (MHC I)

Les lymphocytes T CD8 reconnaissent un peptide antigénique (8-10aa) complexé à une molécule CMH de classe I

Les protéasomes dégradent les protéines cytosoliques pour fournir la source prédominante de peptides se fixant au CMH classe I.

Toutefois les cellules dendritiques peuvent internaliser des antigènes exogènes qui suite à leur dégradation fournissent des peptides en association avec les molécules CMH classe I.



Immunological Reviews **207** (1), 19-30.

La réponse à médiation cellulaire induite par des LTH1 contre les pathogènes intracellulaires

- Exemples de pathogènes intracellulaires:
  - Certaines **bactéries** (Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis)
  - Certains **protozoaires** (Toxoplasme, Plasmodium, Leishmanies, Trypanosome)
  - **Tous les virus:** à ADN (Herpes, Hépatite) et à ARN (HIV, Influenza)

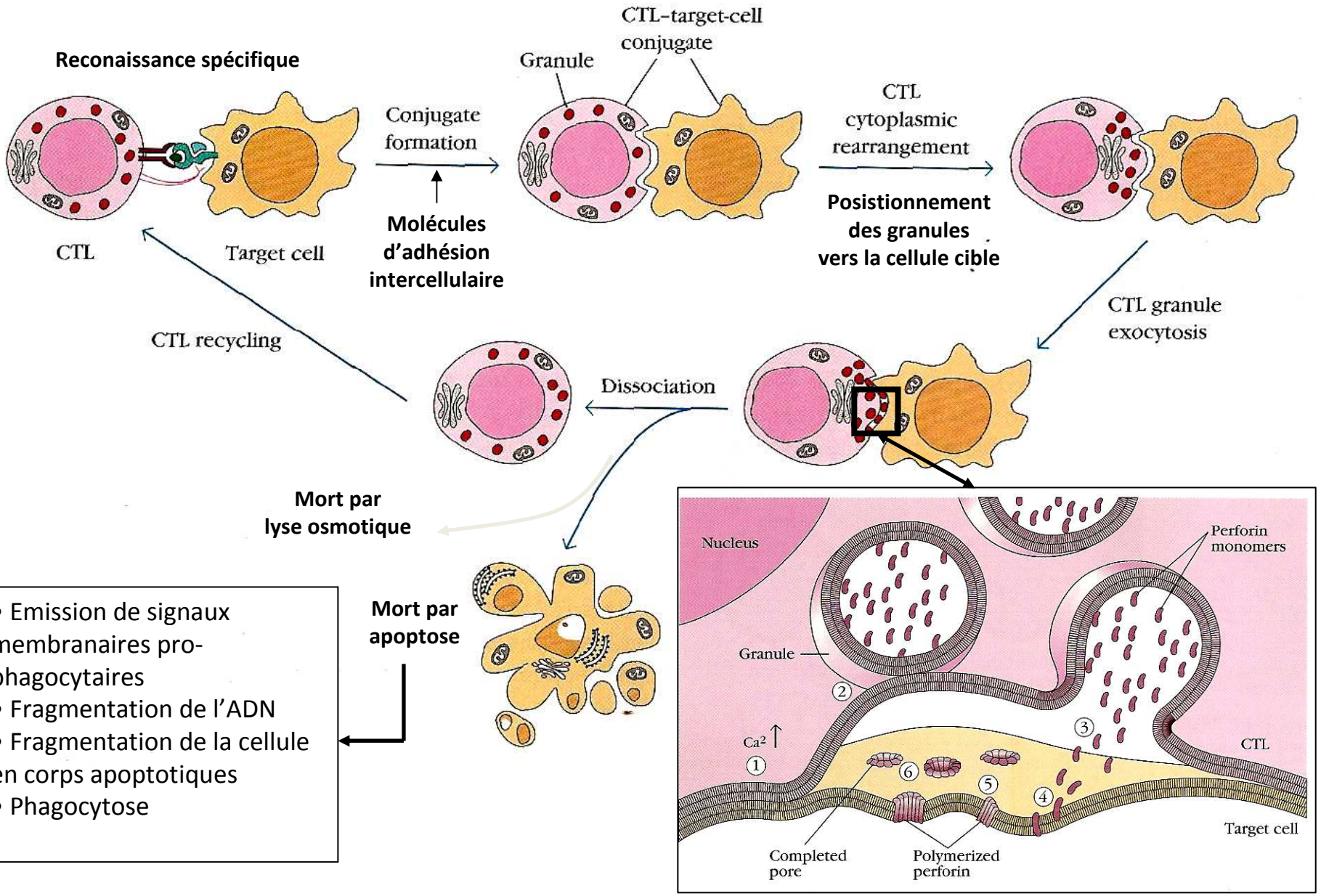
- Les effecteurs de la réponse cellulaire:
  - **Les lymphocytes T cytotoxiques**
  - Les macrophages

- Mode d'action des effecteurs spécifiques: Le baiser du tueur

Poignard ← Perforation membranaire induisant lyse osmotique et apoptose de la cellule cible

Venin → Interaction Fas-FasL induisant l'apoptose de la cellule cible

Induction d'apoptose après perforation membranaire



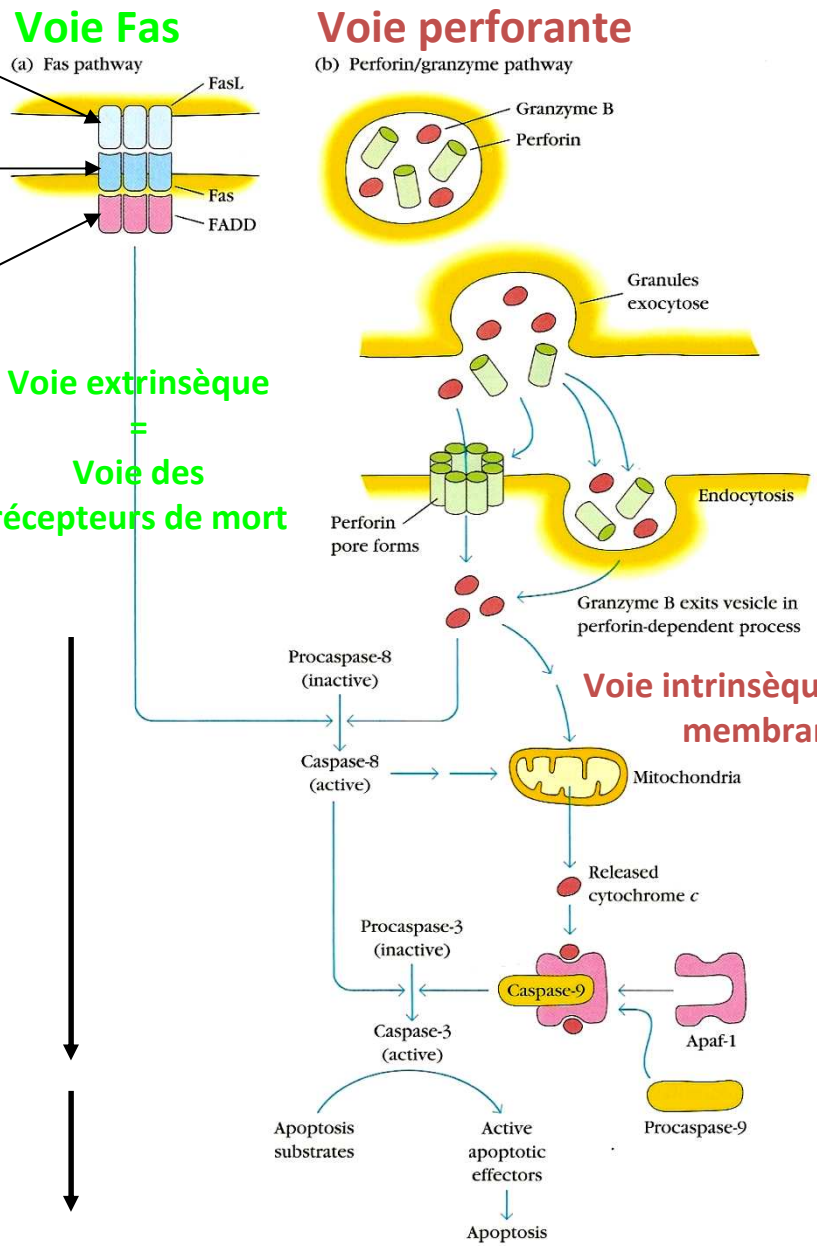
- Emission de signaux membranaires pro-phagocytaires
- Fragmentation de l'ADN
- Fragmentation de la cellule en corps apoptotiques
- Phagocytose

Les 2 voies d'induction de l'apoptose dans la cellule cible par un CTL

Fas-L: Ligand inducteur de mort présent sur le CTL

Fas: Récepteur de mort sur la cellule cible

FADD: Protéine adaptatrice initiatrice de transduction

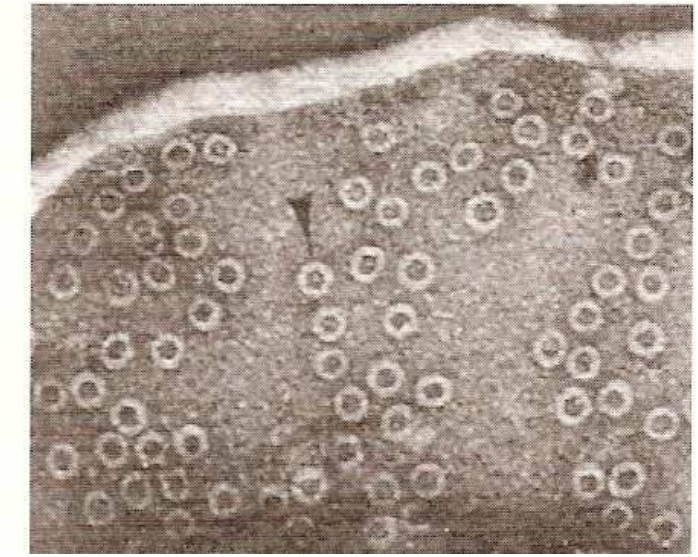


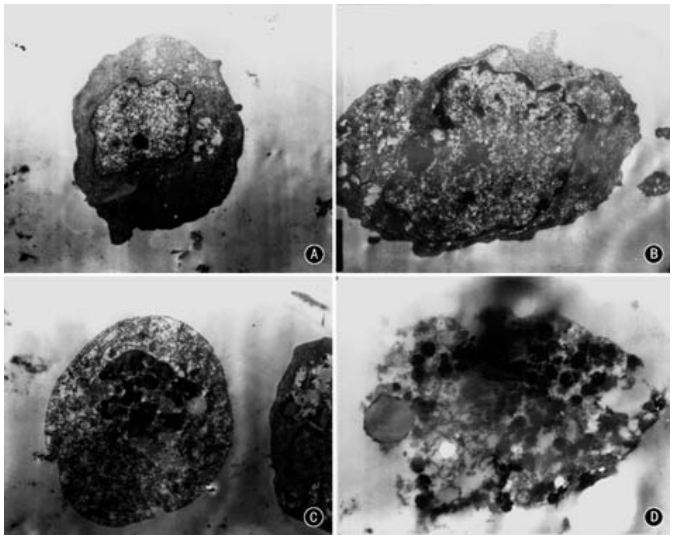
Activation séquentielle de caspases (protéases spécifiques de l'aspartate)

Les caspases activent des endonucléases, hydrolysent des protéines du cytosquelette

Sur les lieux du crime

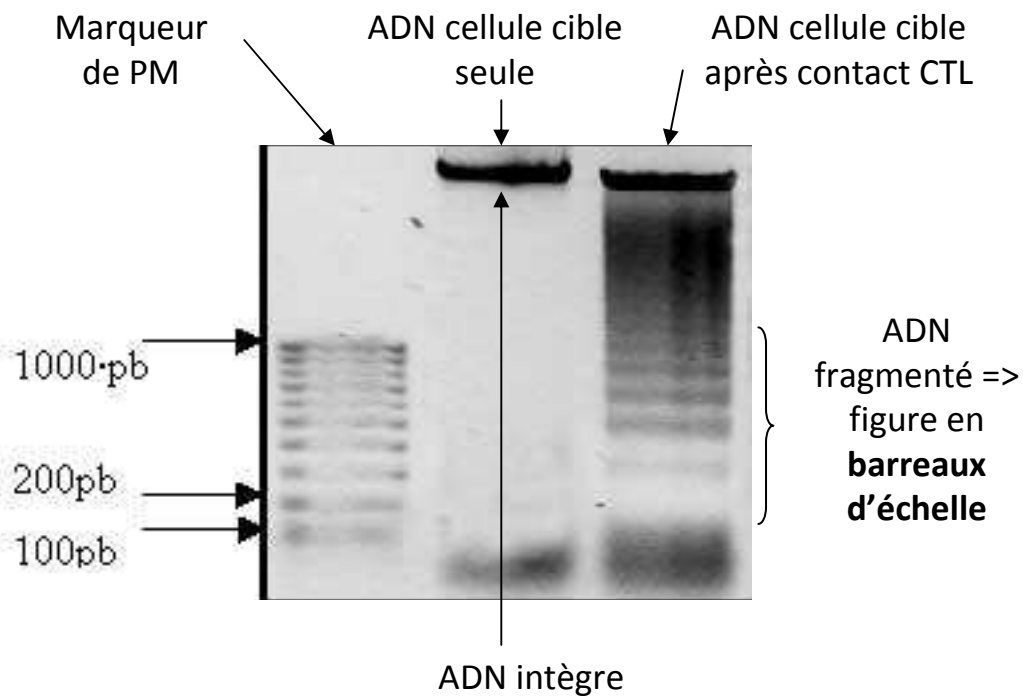
Pores membranaires

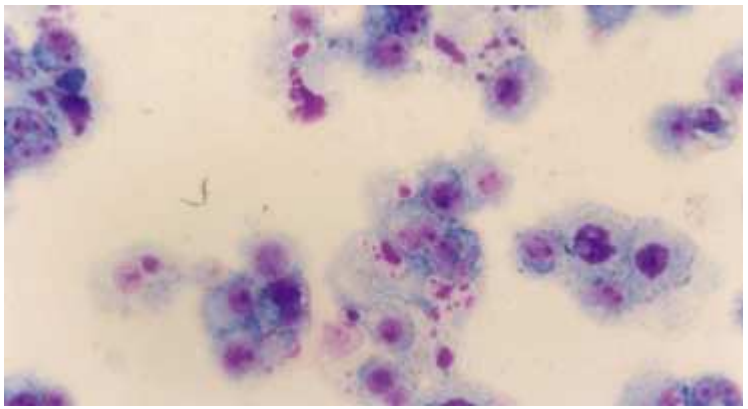




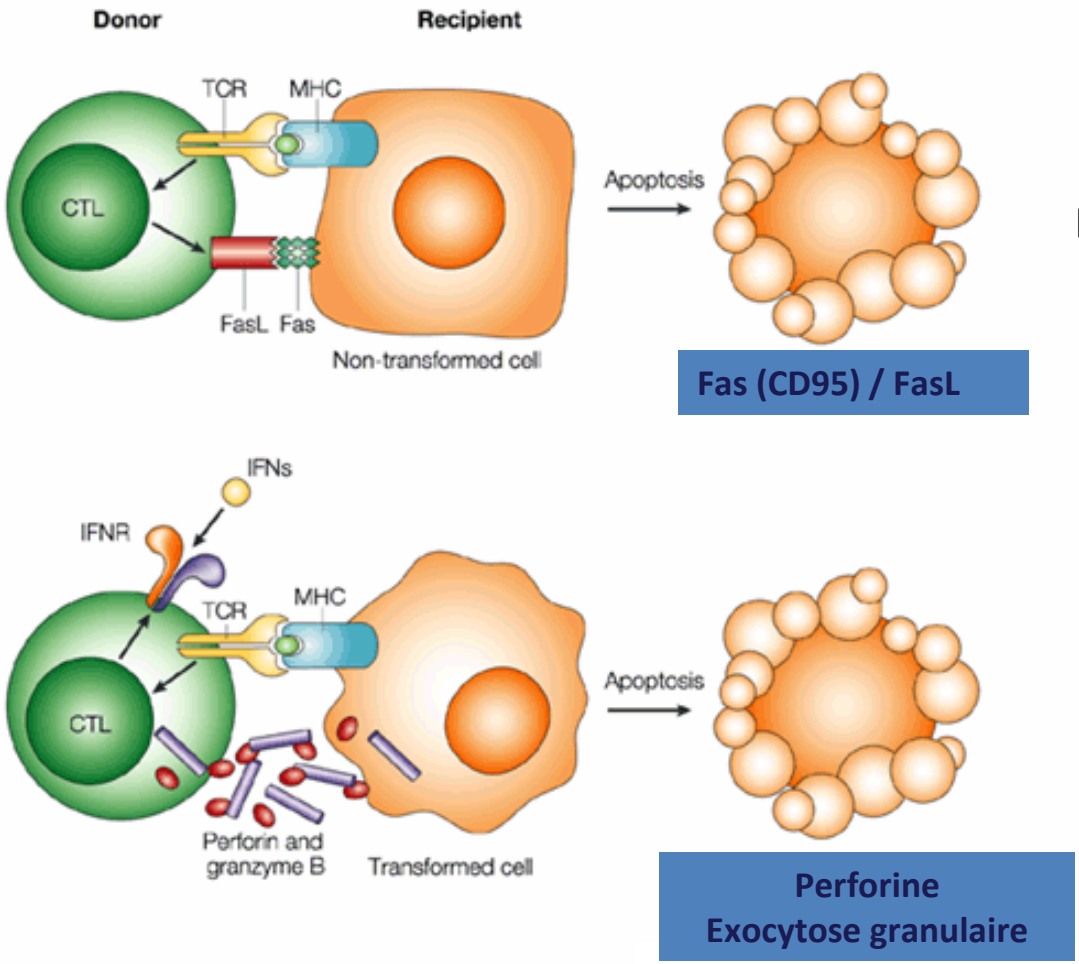
Condensation de la chromatine

Corps apoptotiques





Mécanismes effecteurs des lymphocytes CD8 cytolytiques



Death-receptor pathway

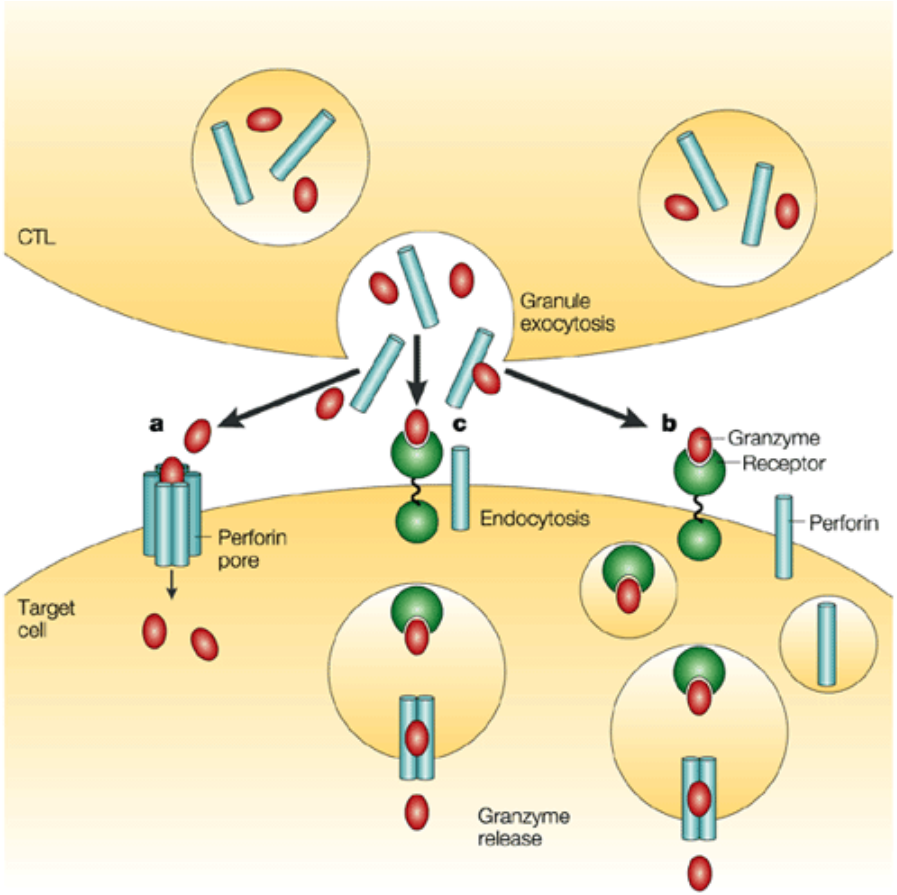
Fas (CD95) / FasL

Granule-exocytosis pathway

Perforine
Exocytose granulaire

Adapted from Trapani and Smyth 2002, Nat Rev Immnol, 2: 735.

Pathways of entry for granzyme B.
On interaction of a cytotoxic T lymphocyte (CTL) with a target cell, there is a directed exocytosis of the CTL granules into the extracellular space between the two cells.
a | The original view was that perforin polymerized to form a pore in the target-cell membrane through which granzymes could pass.
b | More recently, the discovery of a receptor for granzyme B has indicated that granzymes might be taken up by receptor-mediated endocytosis and that perforin acts to release granzymes that are sequestered in endosomes into the cytosol of the target cell.
c | In addition, granzymes might bind to the cell surface such that granzyme uptake is stimulated by perforin-mediated damage to the membrane.



Nat. Rev. Immunol. Vol2; p401 (2002)

Perforine

- Perforine est présente uniquement dans des granules cytoplasmiques des cellules NK de souris
- Cette protéines va former un trou dans la membrane cellulaire de la cellule ciblée permettant l'entrée des granzymes
- Granulysin, est présente chez l'humain et il semble qu'ell acomplit la même fonction que la perforine

Granzyme

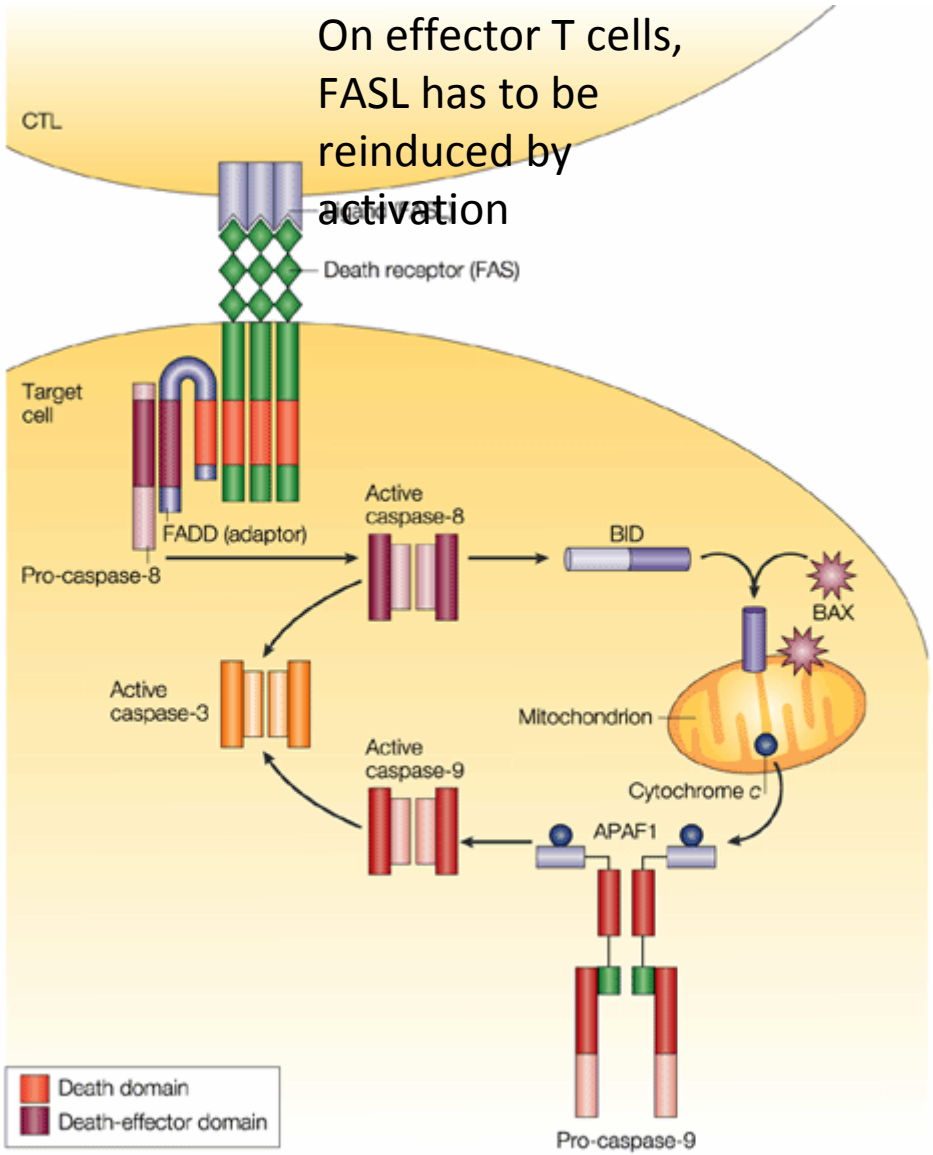
- Protease (coupe des protéines, tue la cellule ciblée) située dans les granules cytoplasmiques des cellules NK

2. The Death-receptor pathway

Engagement of FAS (CD95) on a target cell with CTL-expressed FAS ligand (FASL; CD178) results in apoptotic death.

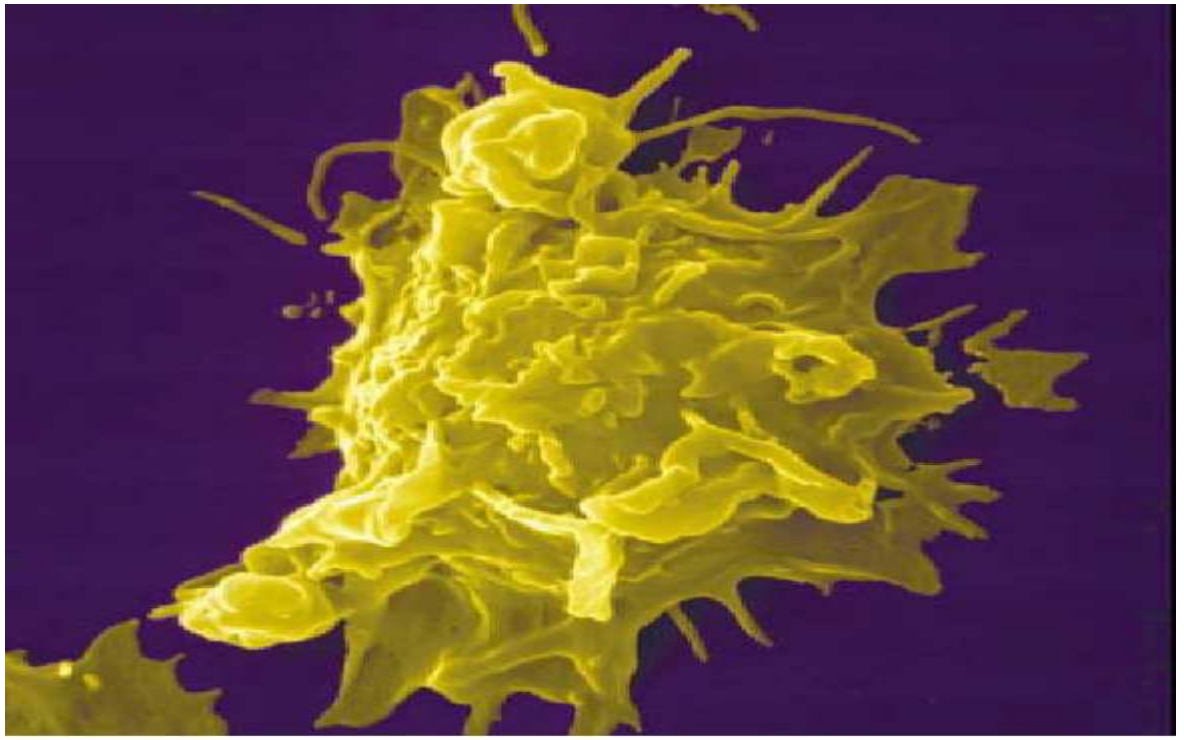
FAS (CD95) is a member of the TNF family
FASL (CD178) is a member of the TNF.R family

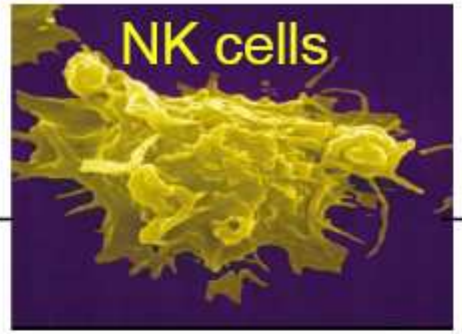
Stimulation of the FAS receptor results in recruitment of the initiator caspase, caspase-8, through interaction with the adaptor molecule FAS-associated death domain protein (FADD) by means of death domains and death-effector domains. This results in the activation of caspase-8. Caspase-8 has different effects in different cells of the TYPE I/II SYSTEM. In type I cells, it is able to activate other members of the caspase family (such as caspase-3) directly. By contrast, in type II cells, caspase-8 activation results in cleavage of the proapoptotic BCL2-family member BID, and the translocation of BID and BAX to the mitochondria. Once inserted into the mitochondrial membrane, BID and BAX induce the release of mitochondrial cytochrome *c*, which results in the activation of caspase-9 through interaction with the adaptor molecule apoptotic protease-activating factor 1 (APAF1). Then, caspase-9 is able to activate caspase-3.



Nat. Rev. Immunol. Vol2; p401 (2002)

Cellules NK

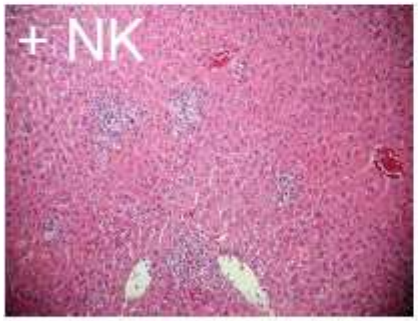


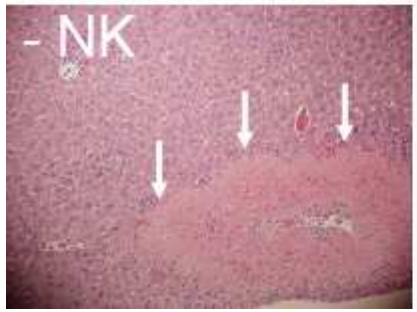


Transplantation

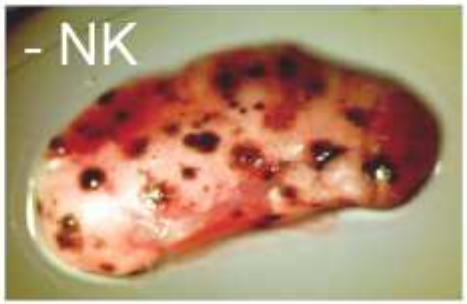
Reproduction

Virus





Tumors



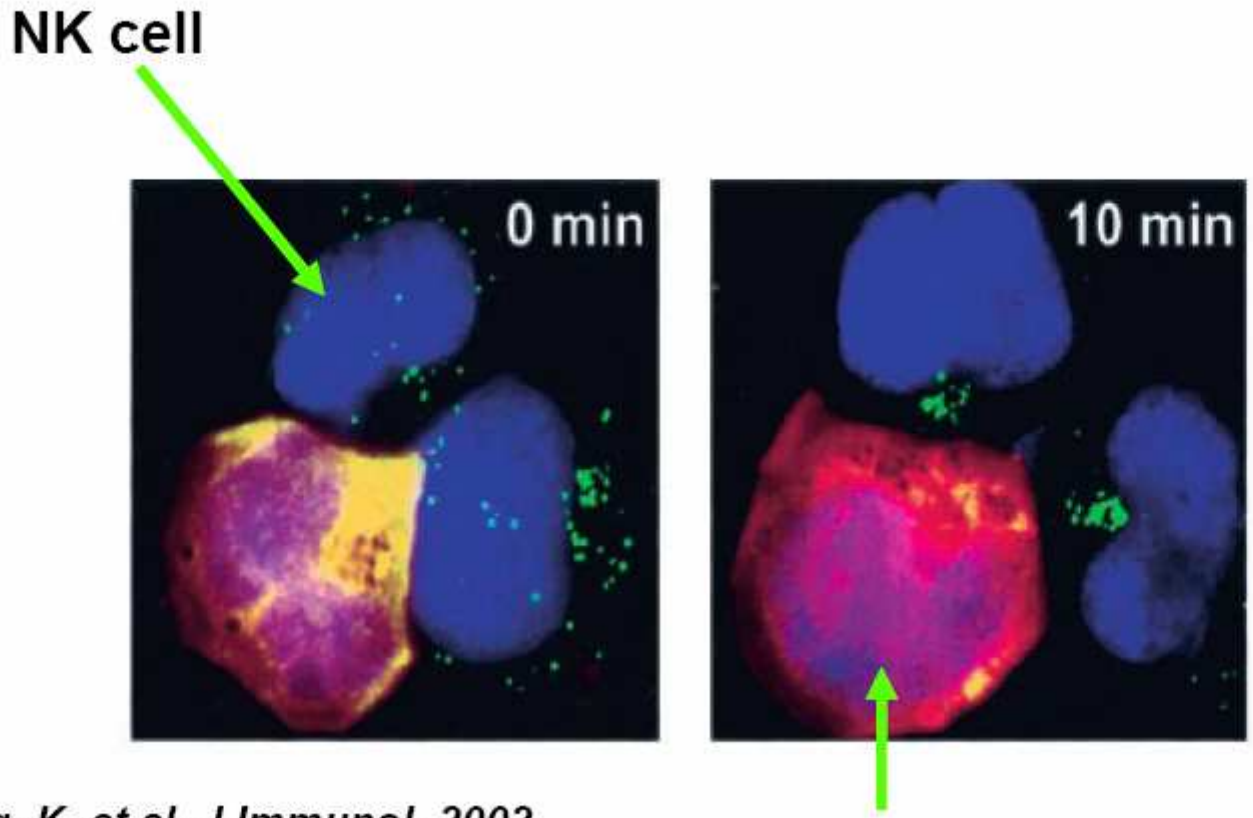
Direct Effector functions:

- *Cytotoxicity towards tumor cells and microbe-infected cells*

Regulatory functions:

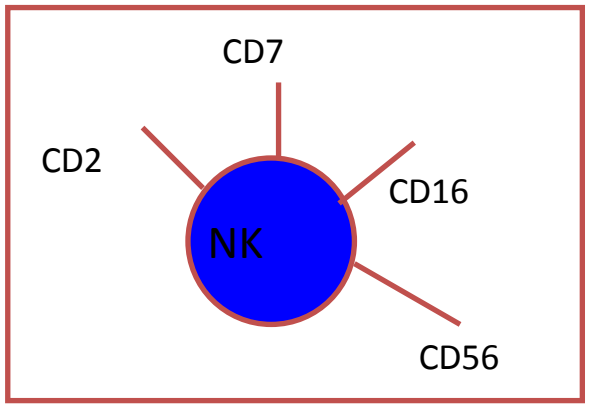
- *Cytokine production (e.g. IFN-γ)*
- *Monocytes, macrophages, DC*
- *other lymphocytes?*

NK cell killing



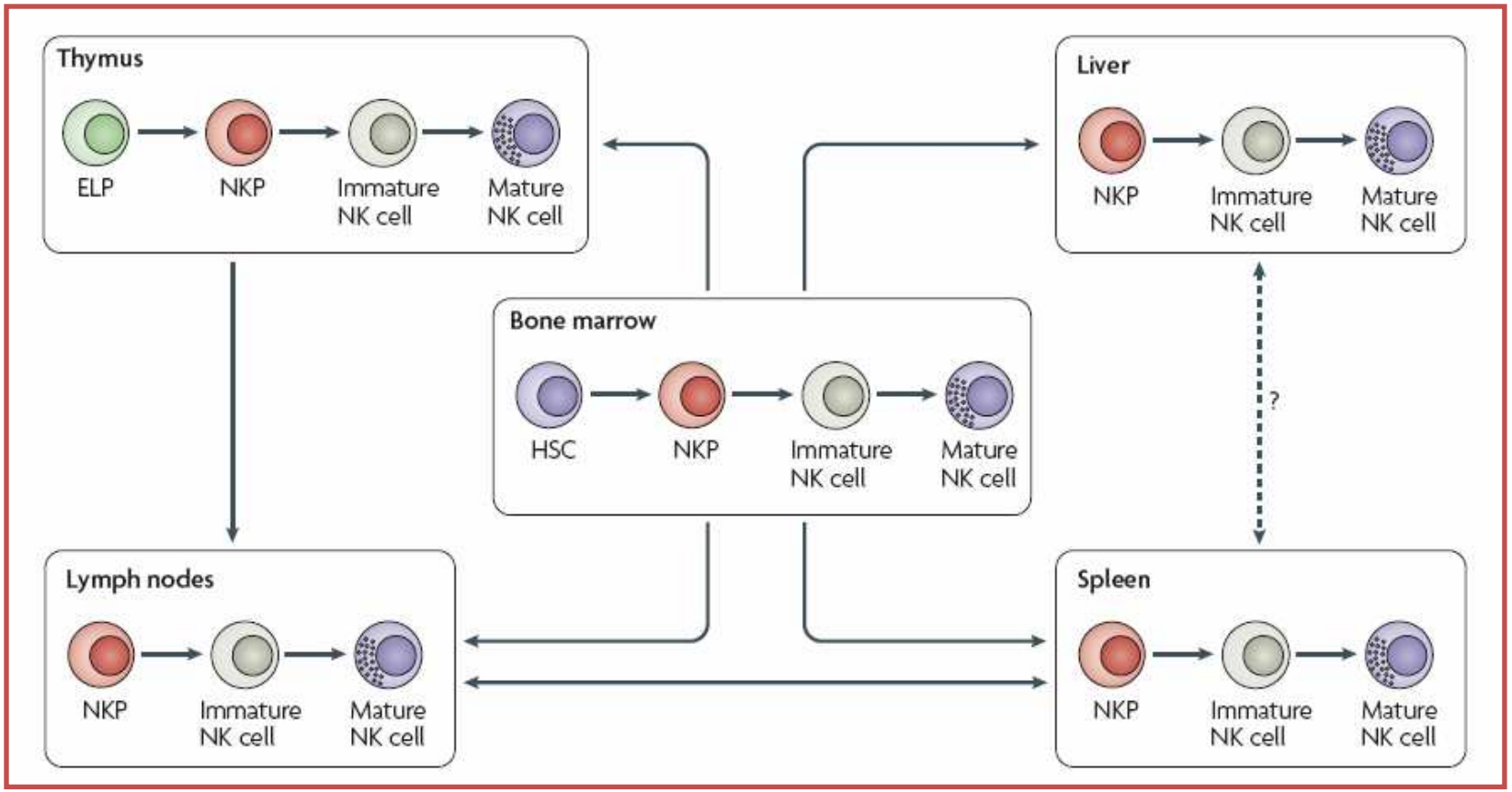
Jiang, K. et al. J Immunol, 2002

I- Généralités



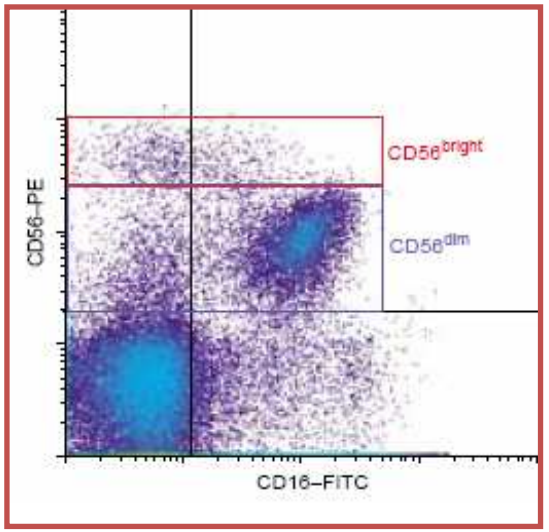
- Origine hématopoïétique
- 5-15% des cellules mononuclées du sang circulant
- Expriment CD7, CD2, CD56, CD16
- Immunité innée = capables sans immunisation préalable et de façon très rapide :
    - de cytotoxicité (d'où leur nom de NK)
    - de prod° de cytokines/chimiokines recrutant /activant cellules non spécifiques (PN, MΦ) et les T
- <u>Trois grands rôles</u>, réponse aux :
    - cellules infectées par virus
    - tumeurs
    - allogreffes

La différenciation NK



IL-15 primordiale pour maturation et maintien vie en périphérie.

Phénotype NK



– $CD3^{neg}$, TCR^{neg}, $CD2^{pos}$

– Deux sous-groupes :

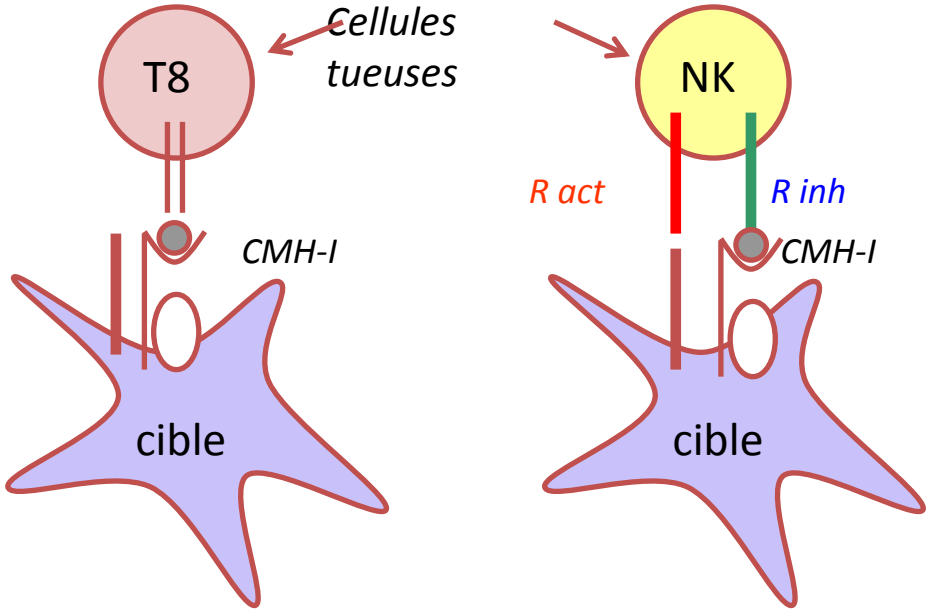
- $CD16^{lo/neg}$ $CD56^{hi}$

  - 5% ds sang, 75% ds ganglions ($CCR7^{pos}$)
  - Pas cytotoxiques
  - Produisent cytokines

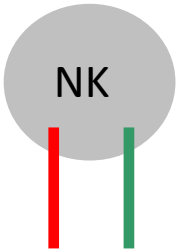
- $CD16^{hi}$ $CD56^{lo}$

  - 95% ds sang
  - Cytotoxiques (perforine^{pos} ds granules préformés)
  - Récepteurs aux chimiokines inflammatoires

II- Reconnaissance de la cible



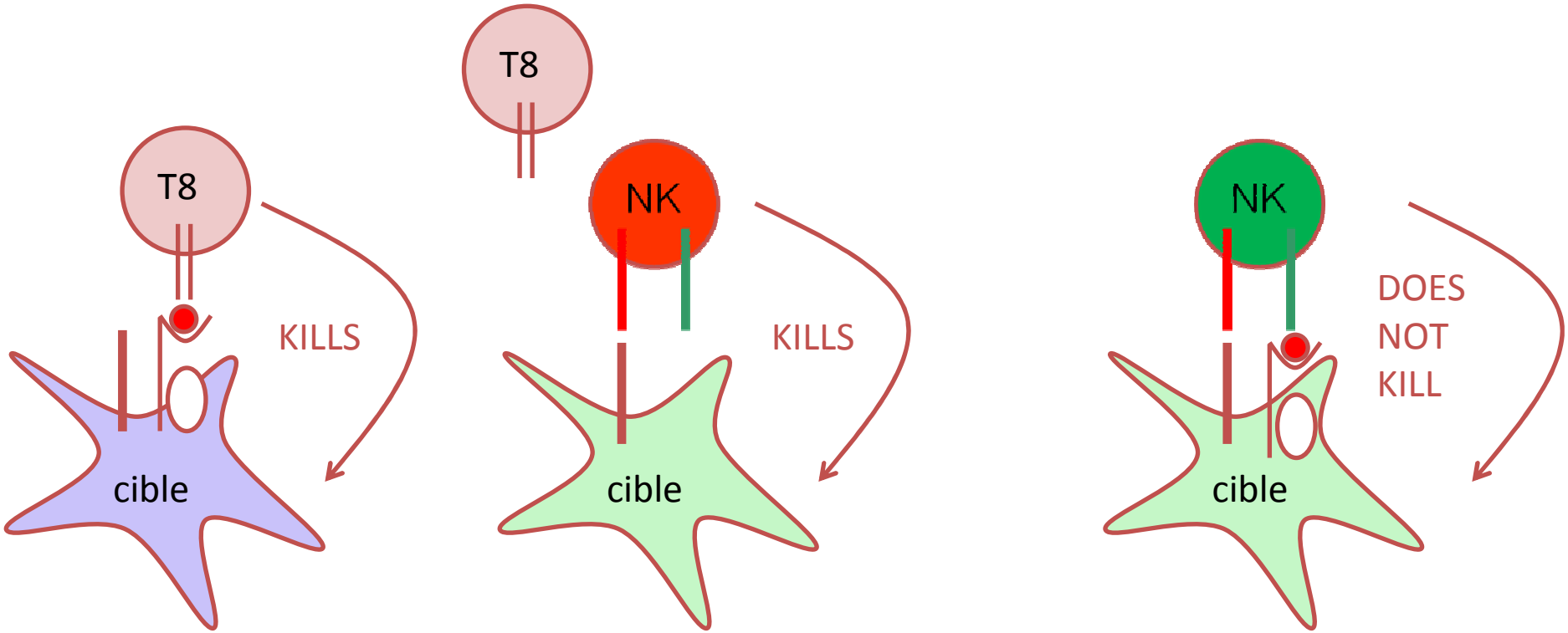
- Pas restreinte à un complexe CMH-peptide
- Balance entre :
    - Récepteurs inhibiteurs (tolérance au soi) « KIR » ligand = CMH-I
    - Récepteurs activateurs (lyse cible) ligand = non soi / soi altéré



- Répertoire NK :
    - Chaque individu diffère dans nb et type de récepteurs exprimés par ses NK
    - Chaque NK a une combi ≠ de R inh et R act, la plupart des NK a au moins 1 R inh
    - Existence d'une tolérance au soi = « nos propres NK ne nous attaquent pas »

Le « Missing-self » : la perte d'expression du CMH-I est reconnue par les NK

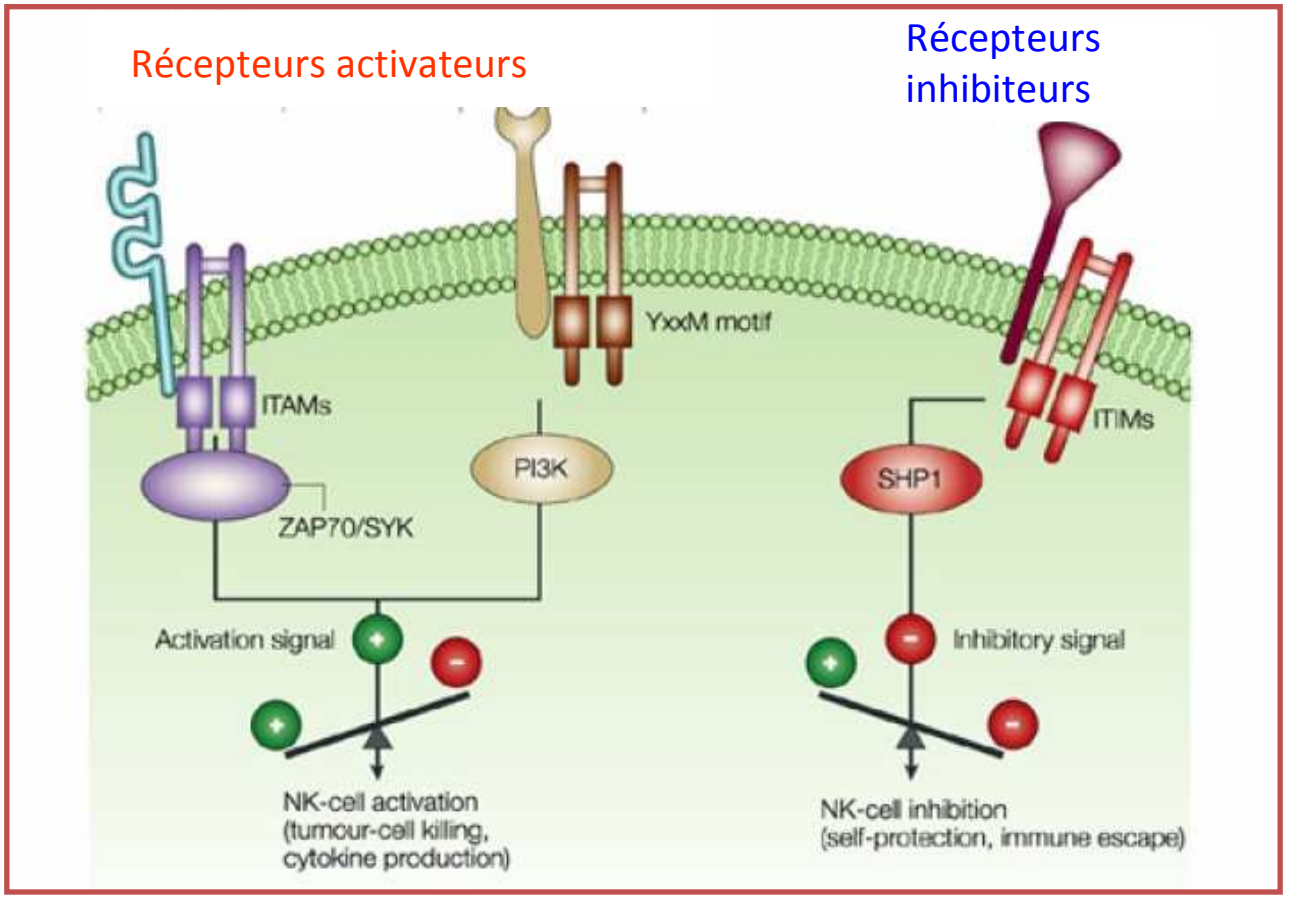
- La réponse cytotoxique par les T CD8 est CMH-I restreinte
- Les cellules tumorales / infectées peuvent down-réguler l'expression du CMH-I pour éviter d'être reconnues par les T8 cytotoxiques



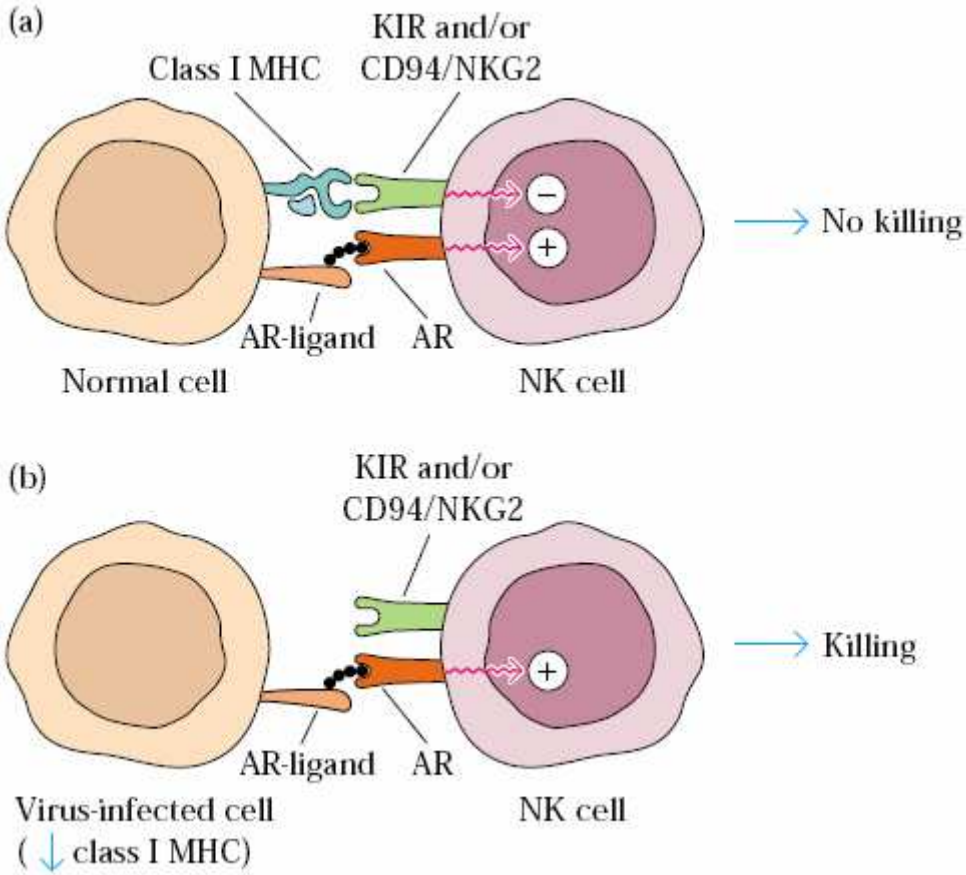
NK = stratégie complémentaire aux T8 cytotoxiques pour lutter contre les cellules du non-soi ou soi altéré

Une cellule du soi est protégée de la lyse NK car le signal inhibiteur (CMH-I) l'emporte toujours sur l'activateur !

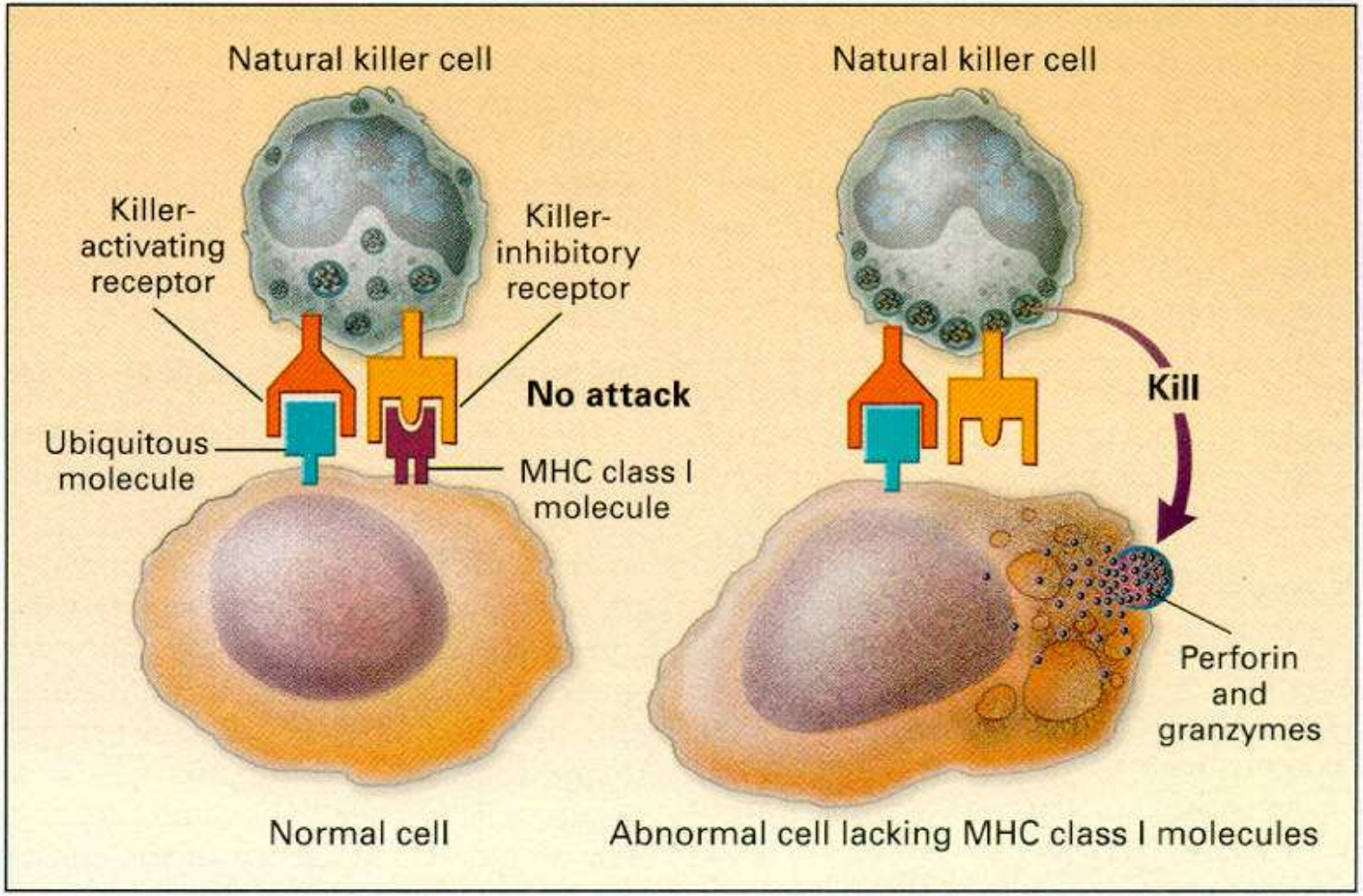
Activation ou inhibition de la lyse : balance des signaux



- Signal activateur : motifs ITAM et des kinases (immune receptor tyrosine-based activation motif)
- Signal inhibiteur recrute des phosphatases via les ITIM (immune receptor tyrosine-based inhibitory motif)


(a)
KIR and/or
CD94/NKG2
Class I MHC
−
+
No killing
AR-ligand
AR
Normal cell
NK cell
(b)
KIR and/or
CD94/NKG2
+
Killing
AR-ligand
AR
Virus-infected cell
(↓ class I MHC)
NK cell

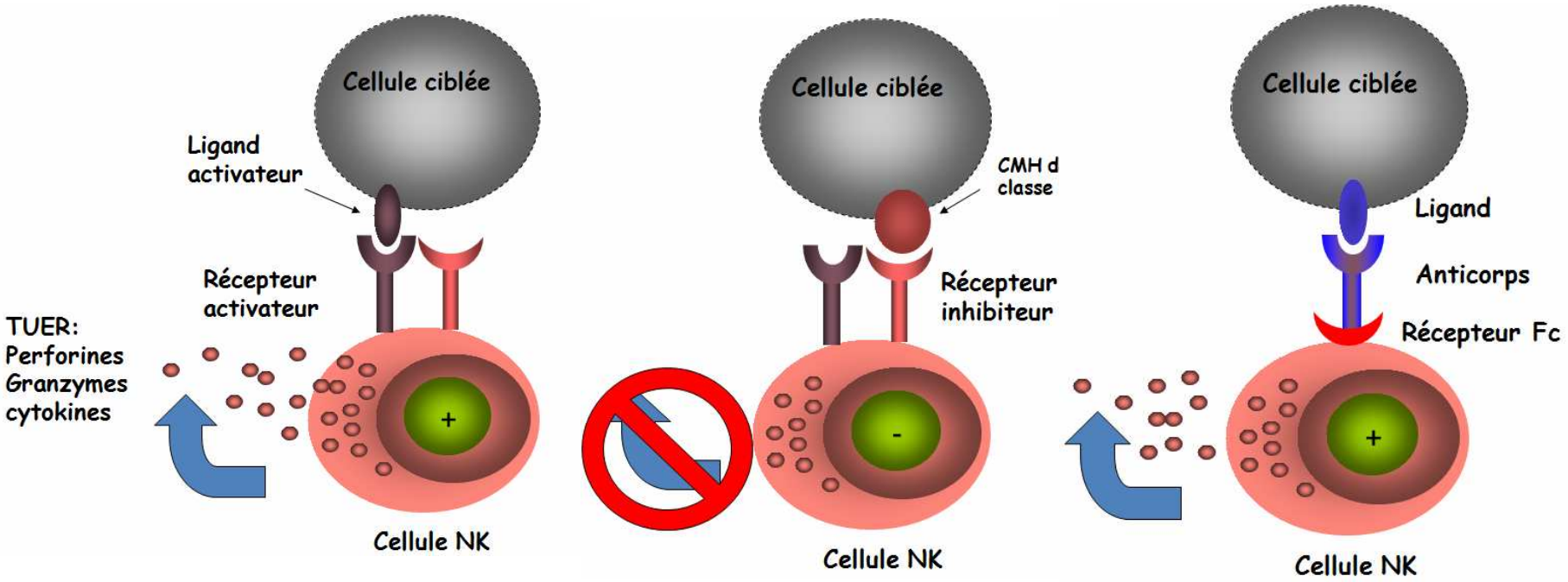
Les récepteurs inhibiteurs KIR (Killer inhibitory receptors)

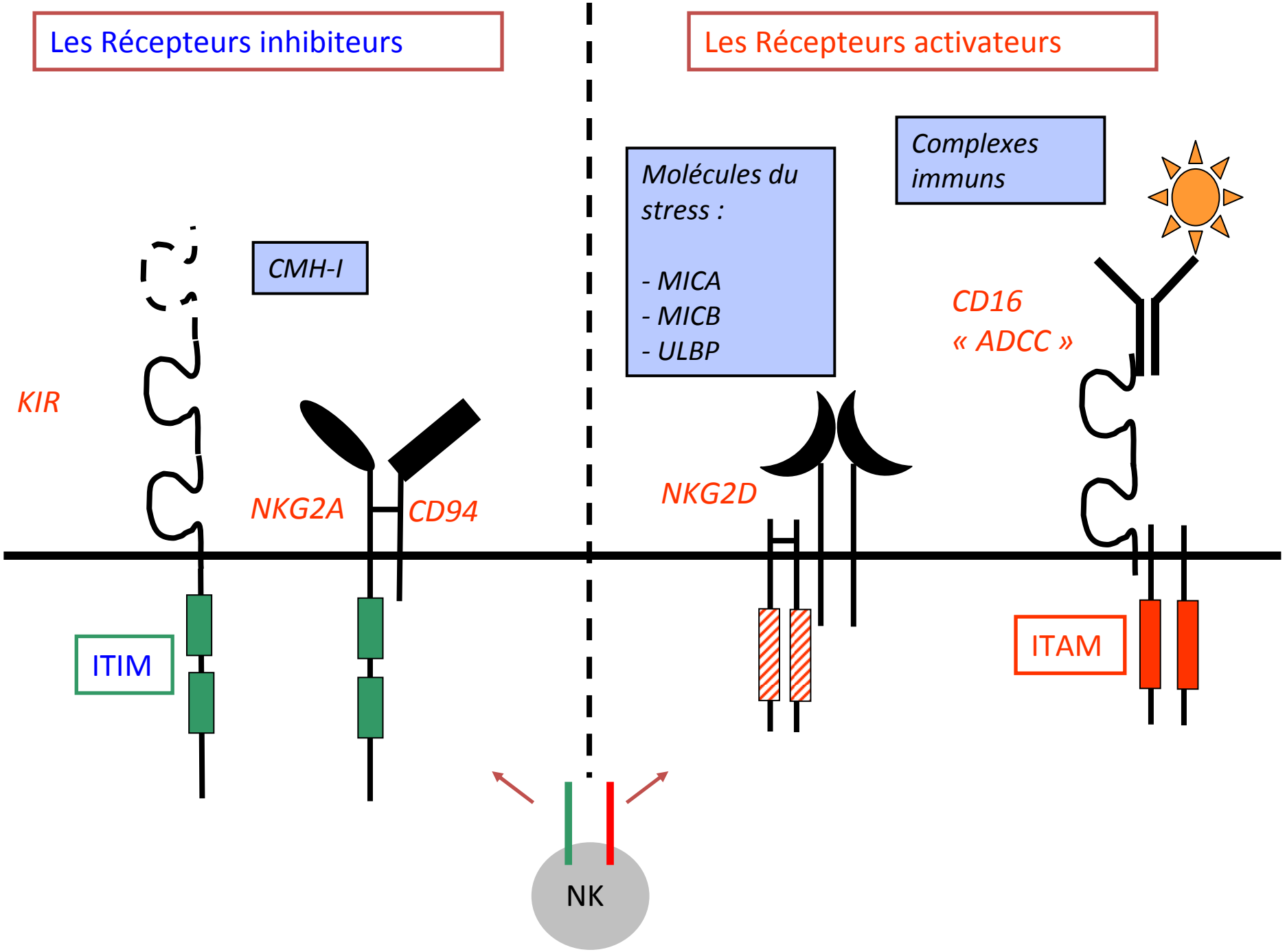


ACTIVATION

INHIBITION

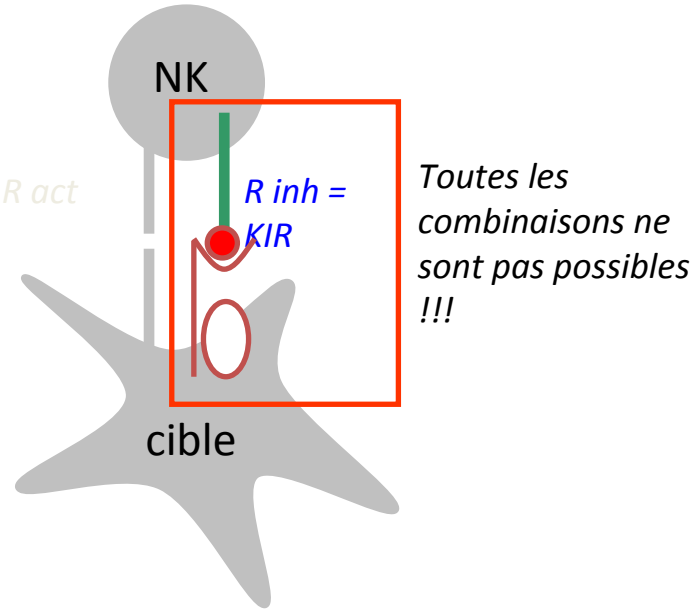
ACTIVATION dependante d'Ac



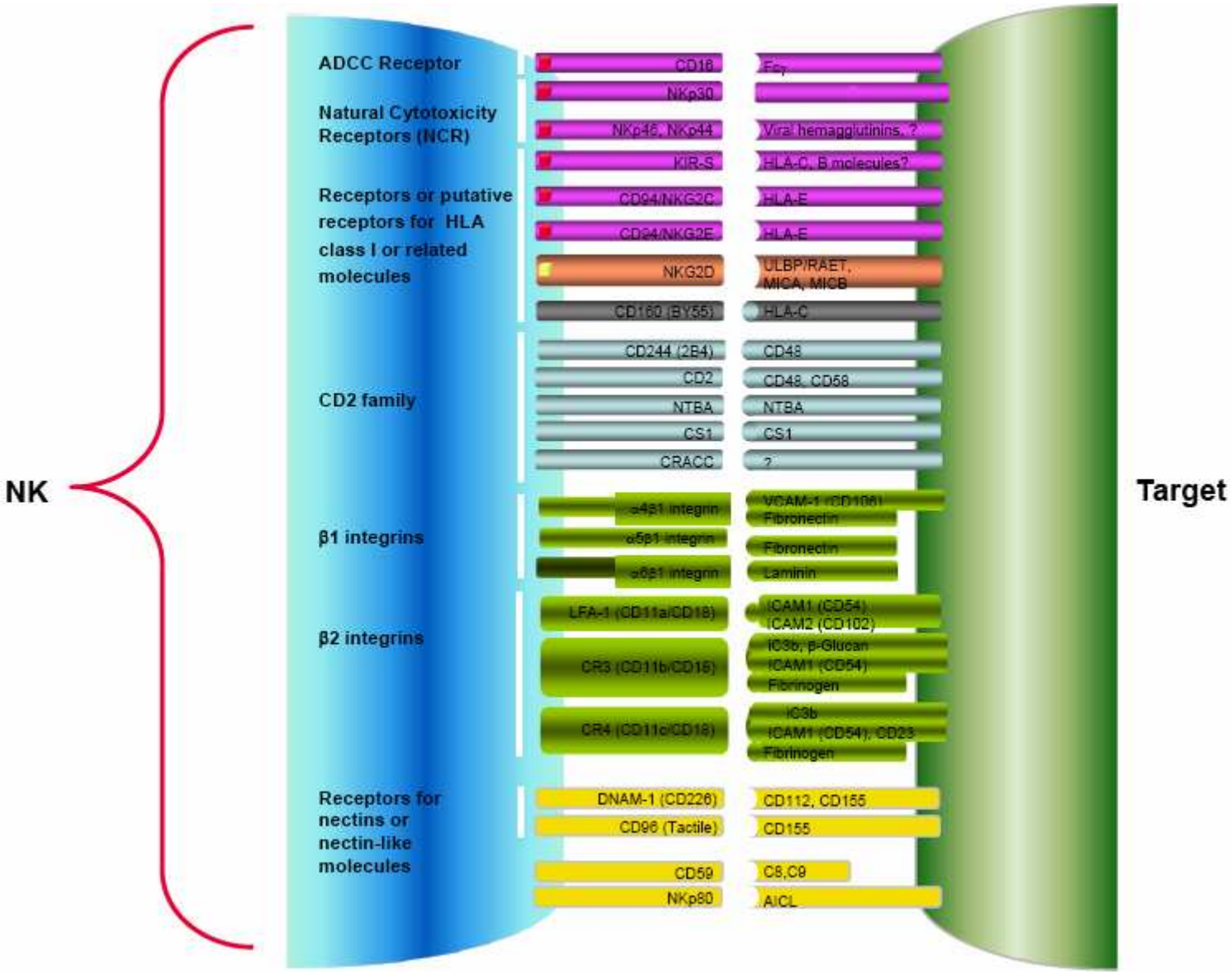

Les Récepteurs inhibiteurs
Les Récepteurs activateurs
Molécules du stress :
- MICA
- MICB
- ULBP
Complexes immuns
CMH-I
KIR
NKG2A
CD94
NKG2D
CD16
« ADCC »
ITIM
ITAM
NK

Certains KIR (Récepteurs inhibiteurs) reconnaissent certains CMH-I

KIR	Spécificité HLA Classe I
KIR2DL1	HLA-C groupe 2
KIR2DL2/3	HLA-C groupe 1
KIR3DL1	HLA-Bw4
KIR3DL2	HLA-A3, HLA-A11



Toutes les combinaisons ne sont pas possibles !!!


NK
ADCC Receptor
CD16
FcγRIII
Natural Cytotoxicity Receptors (NCR)
NKp30
NKp46, NKp44
Viral hemagglutinins, ?
Receptors or putative receptors for HLA class I or related molecules
KIR-S
HLA-C, B molecules?
CD94/NKG2C
HLA-E
CD94/NKG2E
HLA-E
NKG2D
ULBP/RAET, MICA, MICB
CD160 (BY55)
HLA-C
CD2 family
CD244 (2B4)
CD48
CD2
CD48, CD58
NTBA
NTBA
CS1
CS1
CRACC
?
β1 integrins
α4β1 integrin
VCAM-1 (CD106)
Fibronectin
α5β1 integrin
Fibronectin
α6β1 integrin
Laminin
β2 integrins
LFA-1 (CD11a/CD18)
ICAM1 (CD54)
ICAM2 (CD102)
CR3 (CD11b/CD18)
iC3b, β-Glucan
ICAM1 (CD54)
Fibrinogen
CR4 (CD11c/CD18)
iC3b
ICAM1 (CD54), CD23
Fibrinogen
Receptors for nectins or nectin-like molecules
DNAM-1 (CD226)
CD112, CD155
CD96 (Tactile)
CD155
CD59
C8,C9
NKp80
AICL
Target

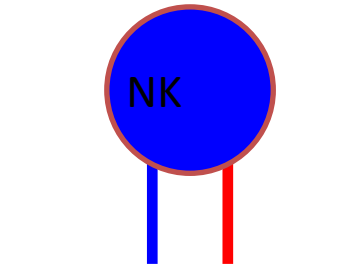
« Ce n'est pas l'absence de molécules du CMH de classe I qui déclenche l'activation des lymphocytes NK mais la présence de ligands activateurs non compensée par des signaux inhibiteurs suffisants »

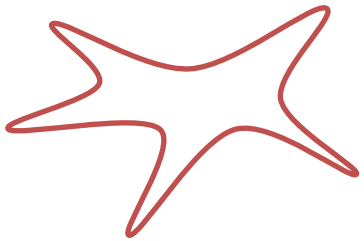
↓

Notion d'équilibre / balance des signaux act et inh

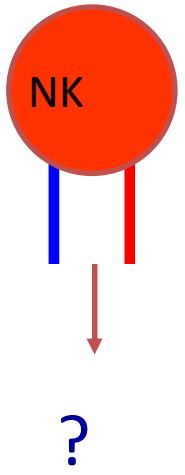
Ainsi, l'absence de molécules du CMH-I ne suffit pas à rendre certaines cellules sensibles à la lyse NK, par exemple :

- *globules rouges*
- *neurones*
- *hépatocytes*





III- Mécanismes effecteurs



Les signaux activateurs l'emportent… que se passe-t-il ?

- 1 - Lyse de la cible selon 4 systèmes :

  - ADCC
  - Perforine-granzyme
  - Récepteurs de mort : Fas/FasL, TRAIL/TRAIL-R

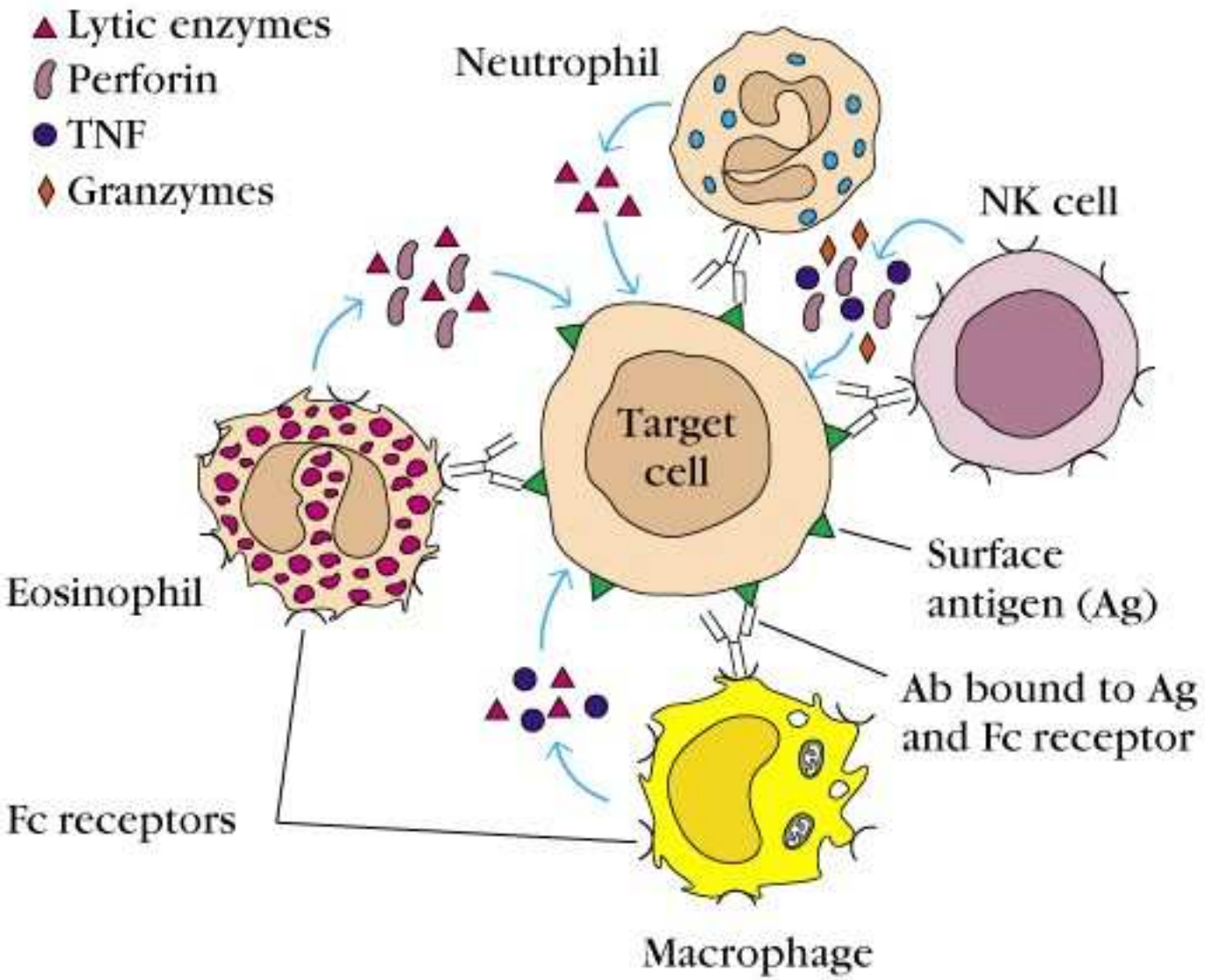
- 2 - Synthèse de cytokines : TNF-α, IFN-γ, GM-CSF :

  - Orientation Th1
  - Activation MΦ et des DC

- 3 - Synthèse de chimiokines inflammatoires : CCL3, CCL4, CCL5 :

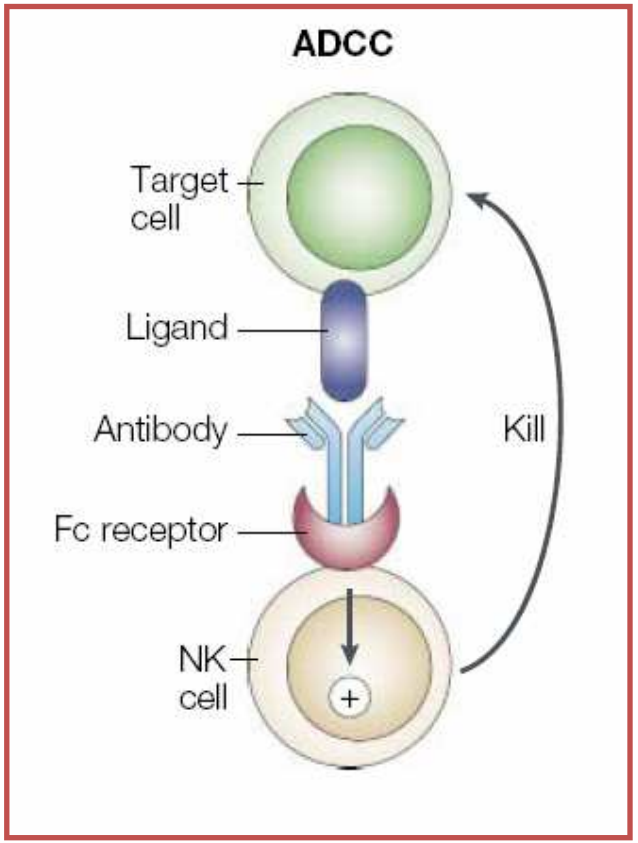
  - Recrutement MΦ
  - DC immatures
  - T activés

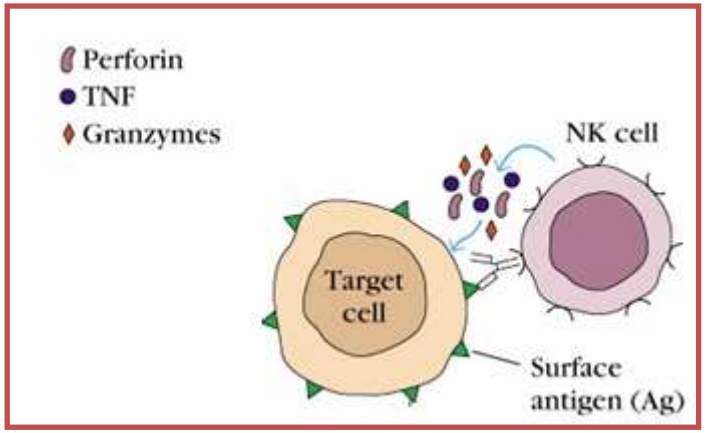
ADCC


Lytic enzymes
Perforin
TNF
Granzymes
Neutrophil
NK cell
Target cell
Eosinophil
Surface antigen (Ag)
Ab bound to Ag and Fc receptor
Fc receptors
Macrophage

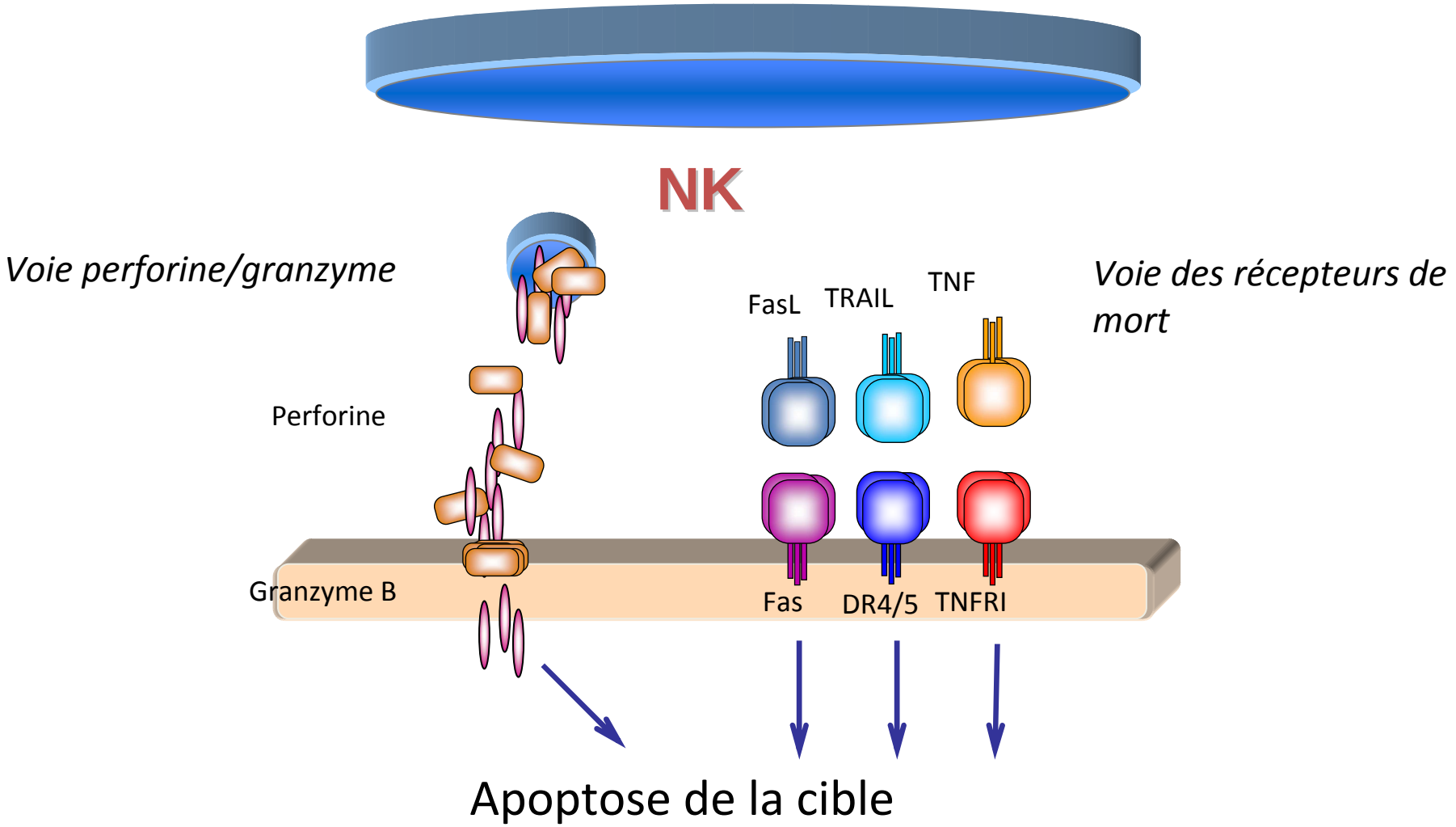
L'ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac

- La cible est reconnue par Ac
- Complexe cellule cible / Ac reconnu via partie Fc par un Fc-R de la NK (FcγRIII=CD16)
- Déclenchement de la lyse / dégranulation





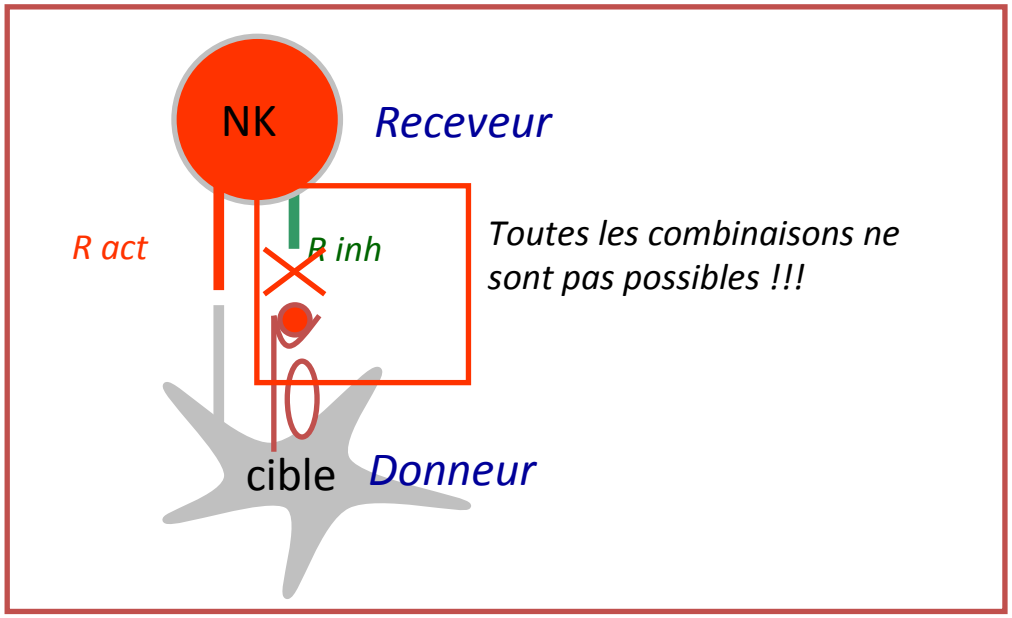
Cytotoxicité NK



Explications moléculaires de la réponse NK

-1- Reconnaissance allogénique :

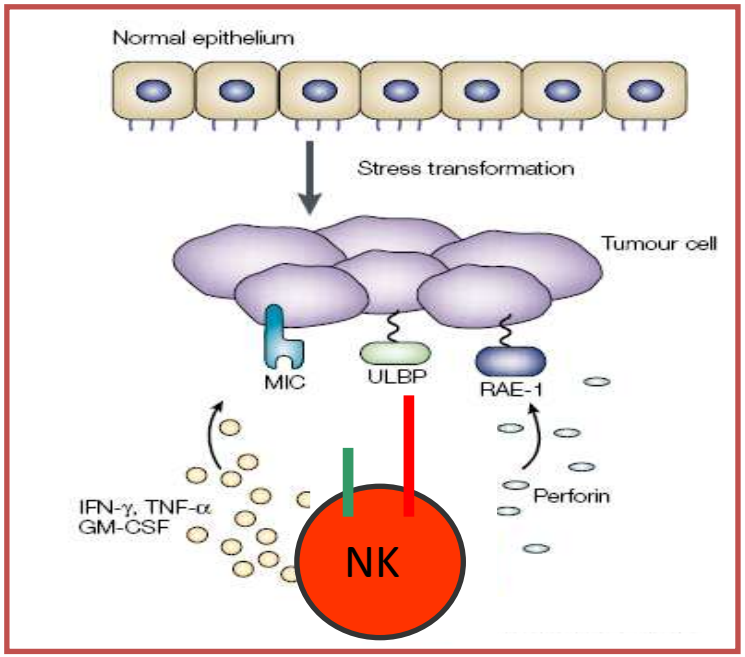
fondée sur la différence d'expression « KIR de l'hôte / CMH-I du donneur » = les CMH-I de l'hôte n'induisent pas le signal inhibiteur chez la NK qui ne les reconnaît pas.



Explications moléculaires de la réponse NK

- 2 - Réponse anti-tumorale :

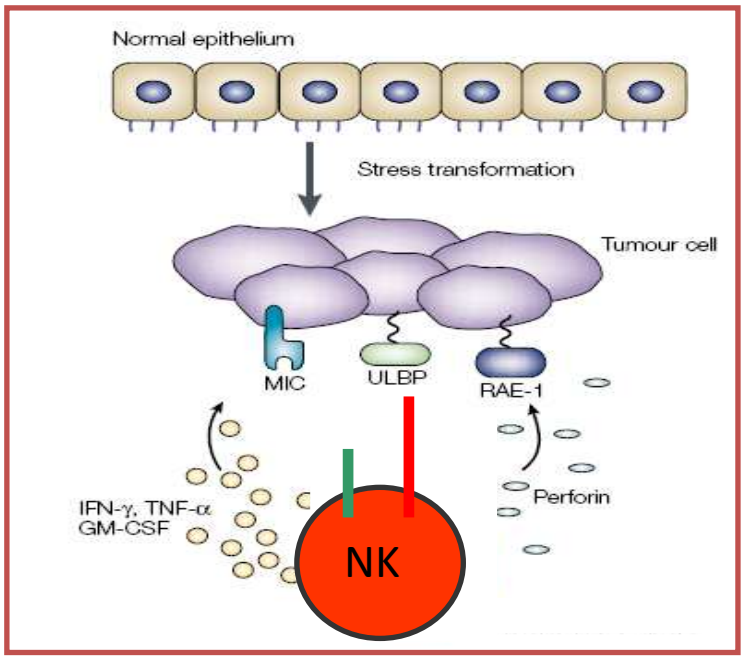
Pertes d'expression classe I sur 80% tumeurs (pas de signal inhibiteur)
Ligands des Récepteurs activateurs surexprimés en condition de stress (en surnombre ils déséquilibrent de la balance vers l'activation)



Explications moléculaires de la réponse NK

- 3 - Réponse antivirale (EBV, CMV, Influenza) :

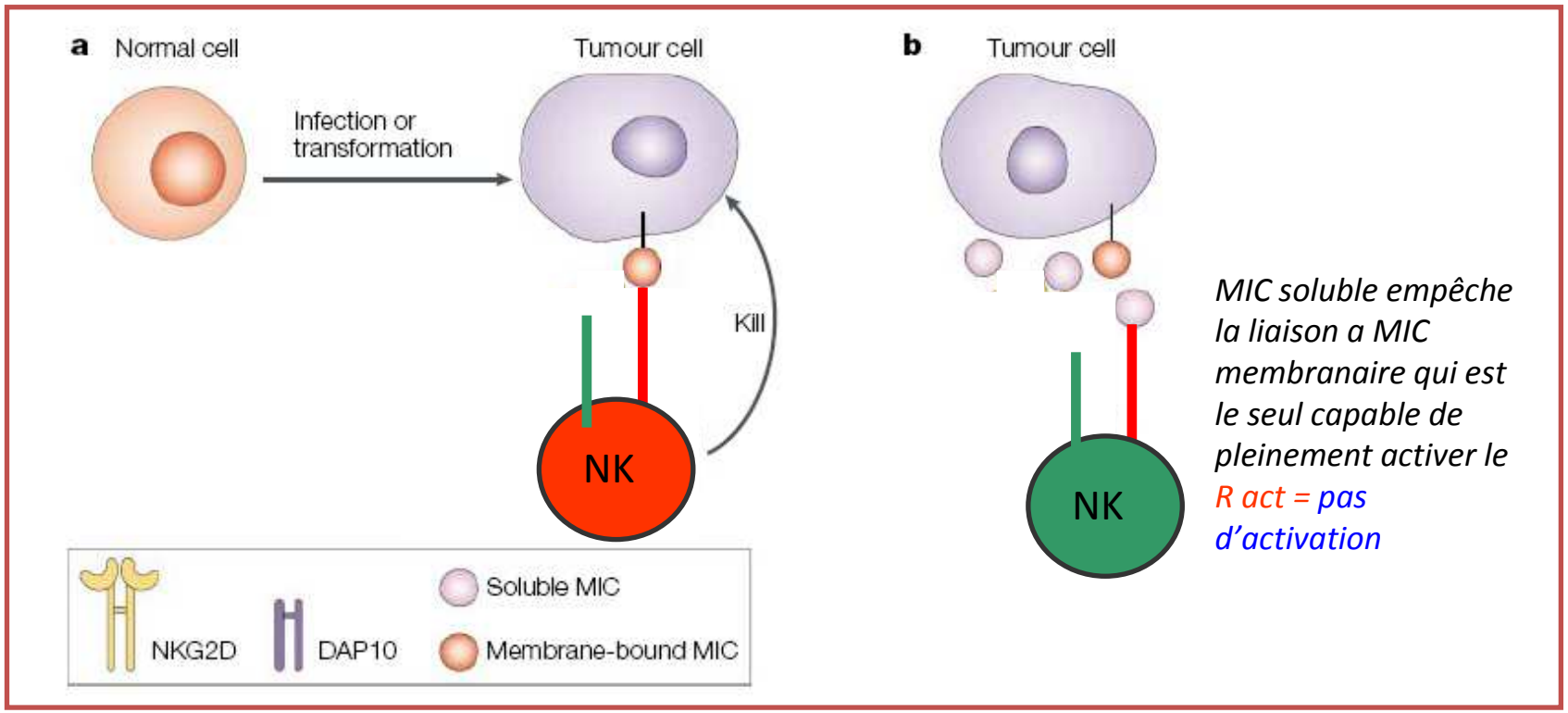
- Ligands de Récepteurs activateurs induits par infections virales (déséquilibre de la balance vers l'activation)



IV- Mécanismes d'échappement

- Tumeurs :

  - Expression HLA-G, hyperexpression HLA-E (= CMH-I mb ou soluble)
  - Synthèse de TGFβ qui diminue l'expression de NKG2D (R activateur)
  - Production de MICA/B solubles

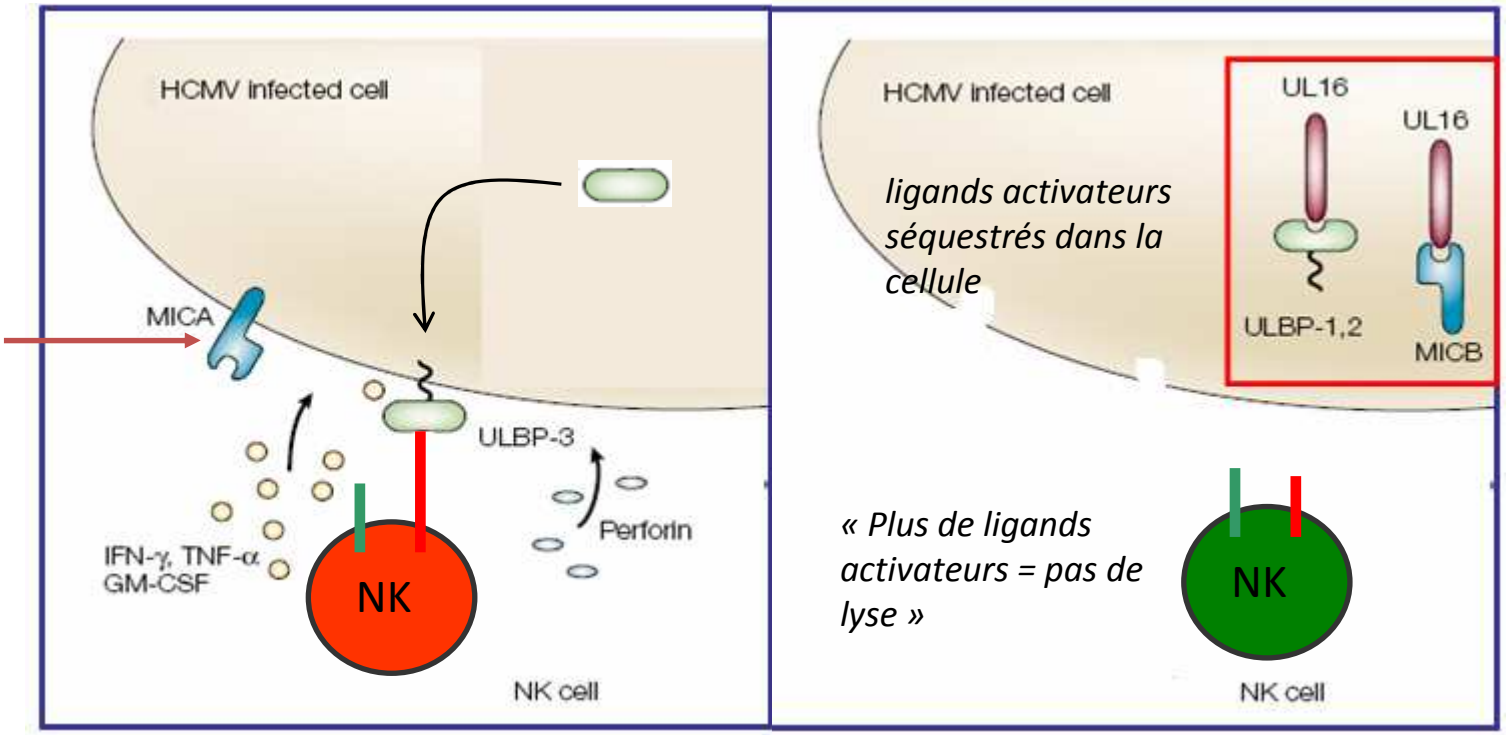


MIC soluble empêche la liaison a MIC membranaire qui est le seul capable de pleinement activer le R act = pas d'activation

V- Mécanismes d'échappement

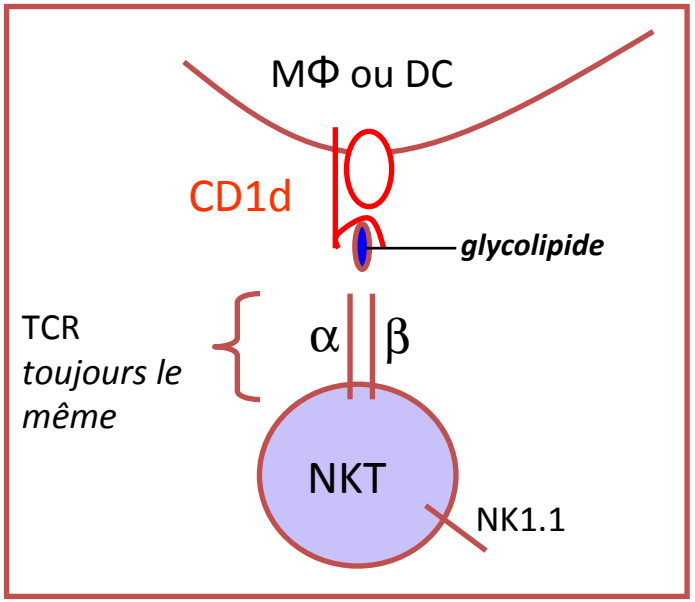
- Virus :
  - UL16 virale séquestre ULBP dans cytoplasme = empêche expression membranaire
  - Hyperexpression de HLA-E (=CMH-I)
  - Expression de MICA/B solubles n'activant pas NKG2D (R activateur)

MICA/B, ULBP : exprimées par C/ stressées (infectées par virus ou tumorales) et reconnues par les R activateurs !



Les cellules NKT

Généralités sur les lymphocytes NKT



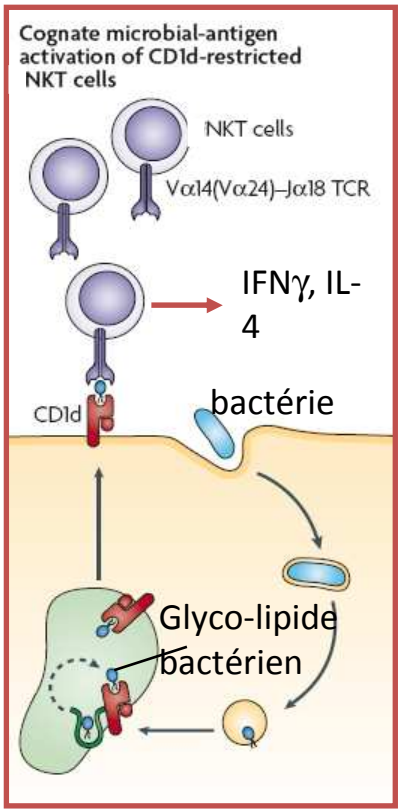
- Sous-type de lymphocytes T αβ exprimant NK1.1

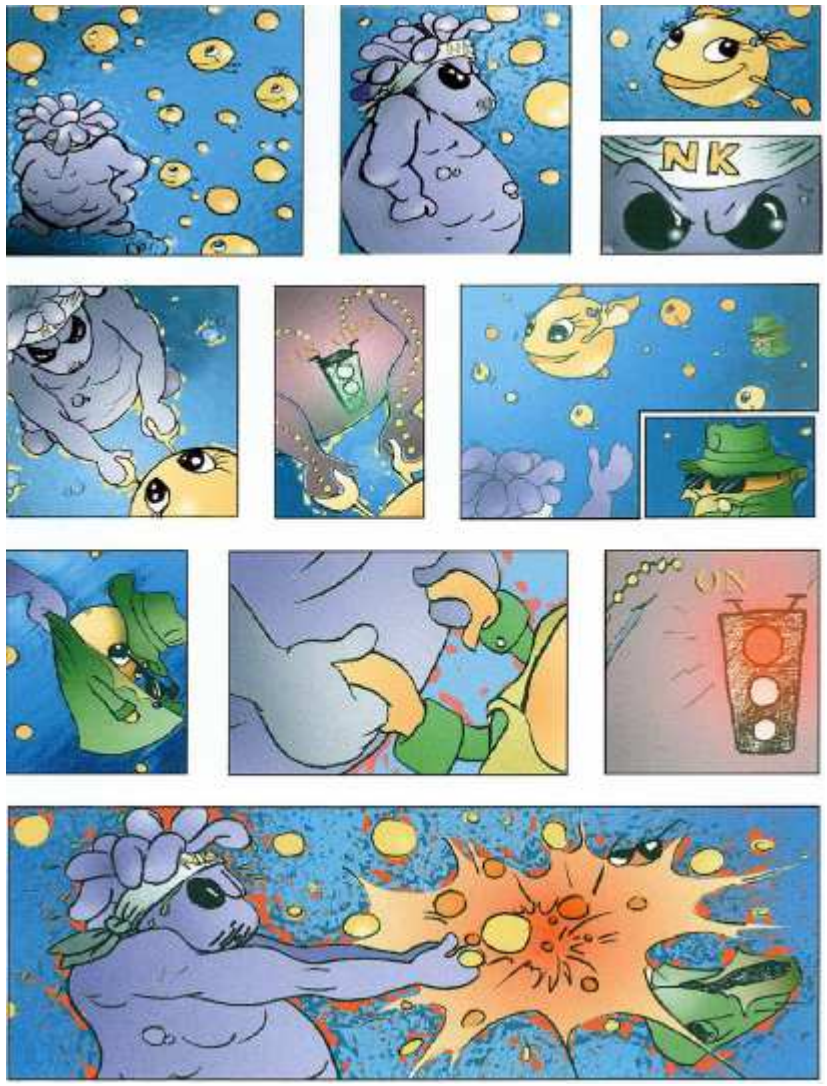
- TCR invariant (Vα24-Jα18 et Vβ11) reconnaît glycolipides présentés par CD1d (MΦ, DC) :
  - Mycobactéries
  - Paroi de certaines bactéries
  - Glycosphingolipide endogène

- Dans ≠ tissus (stt foie), rares dans sang (<0,05%)
- Présence de granules cytotoxiques dans le cytoplasme

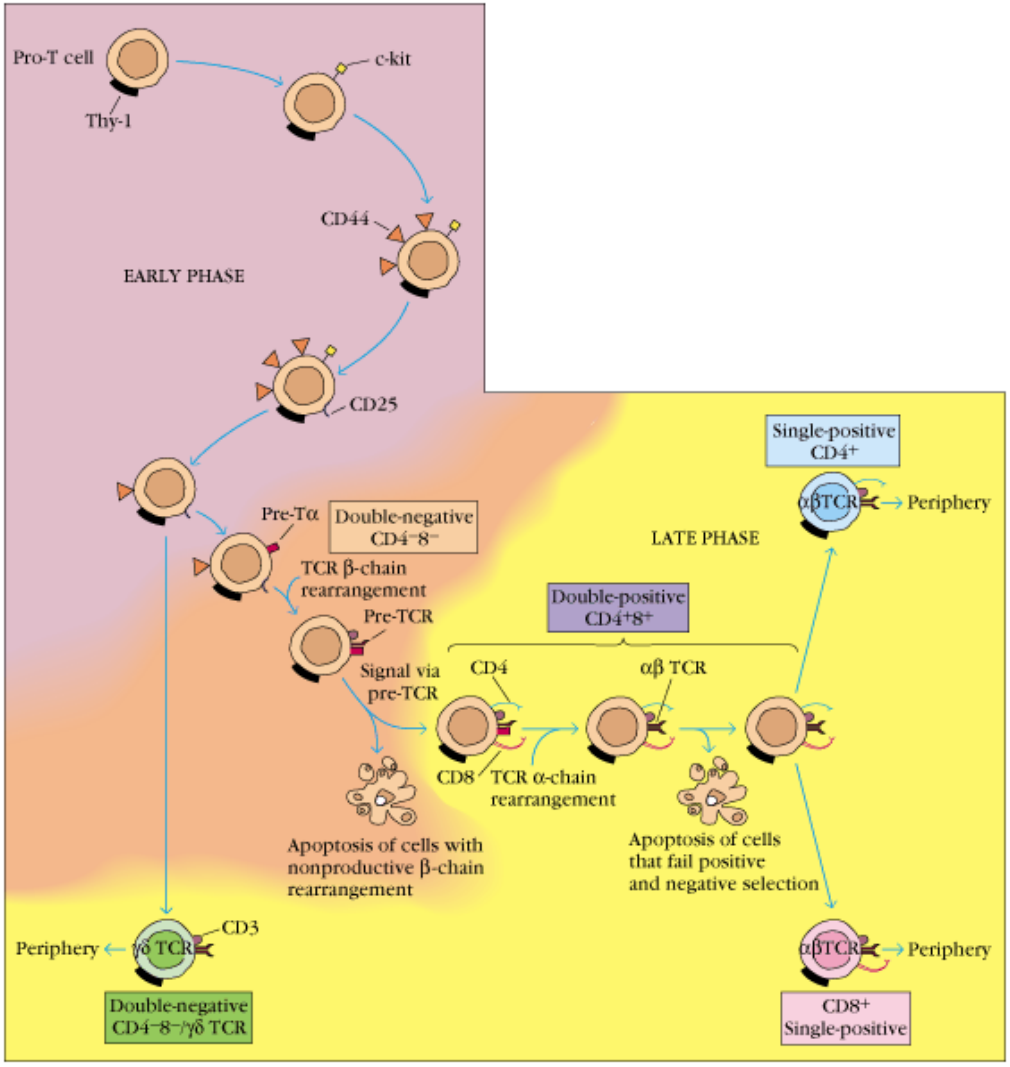
- Sont soit CD4- et CD8-, soit CD4+
- Ne sont pas restreintes au CMH mais à CD1d
- Peuvent exprimer des marqueurs de NK (NK1.1 = CD161)

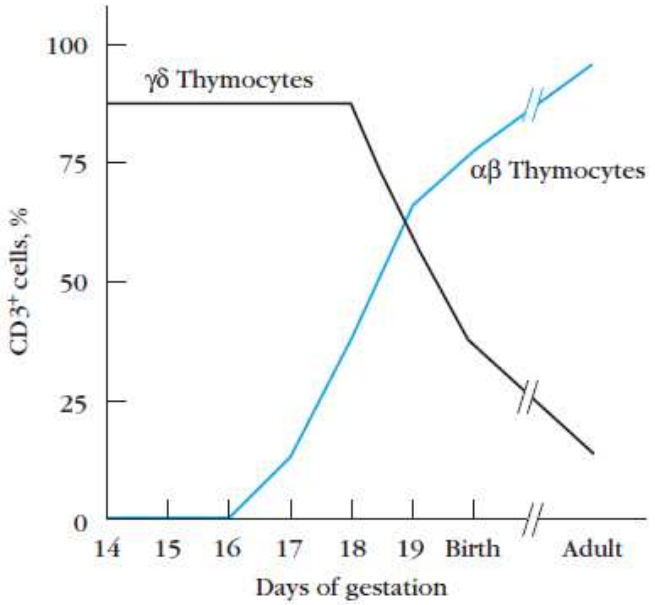
- Grande capacité production de cytokines : IL-4, IFN-γ, TNF



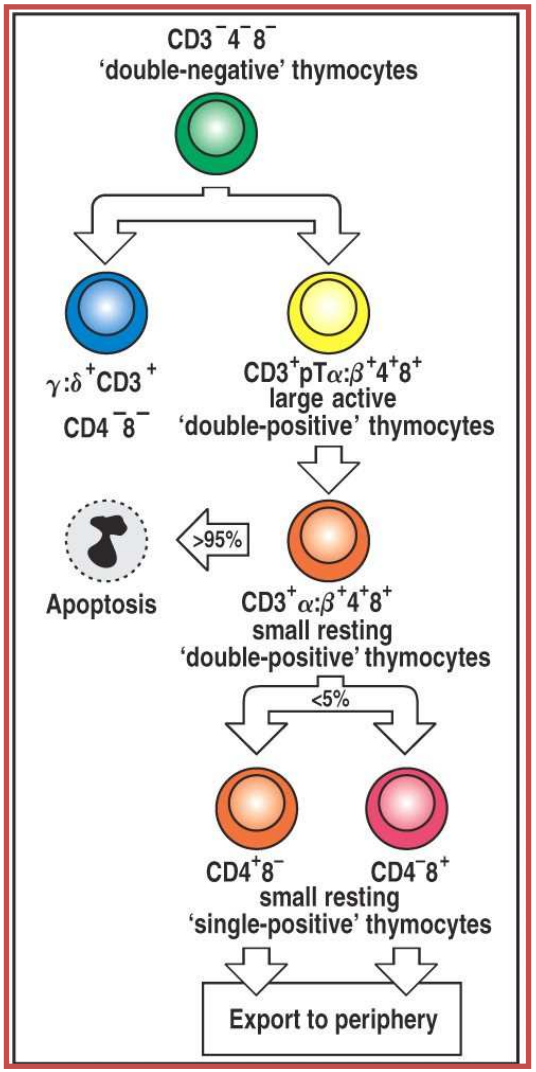

NK

Les cellules Tγδ

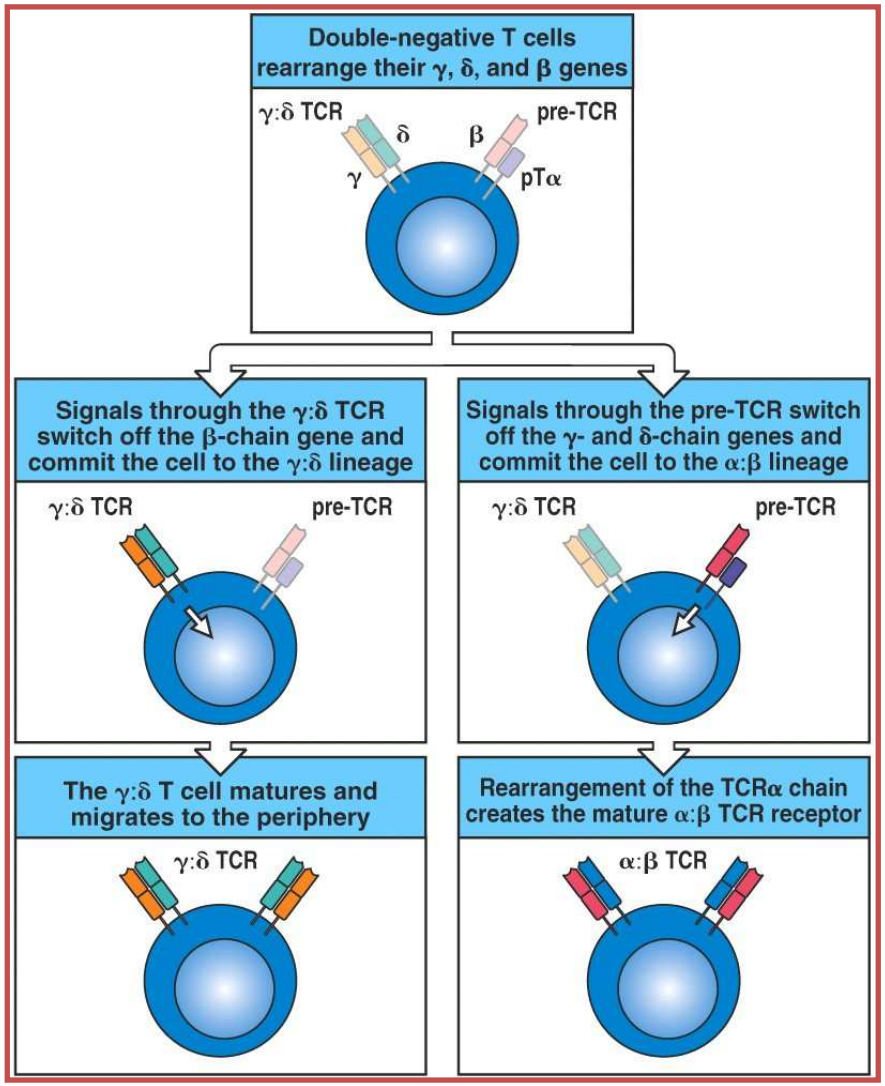




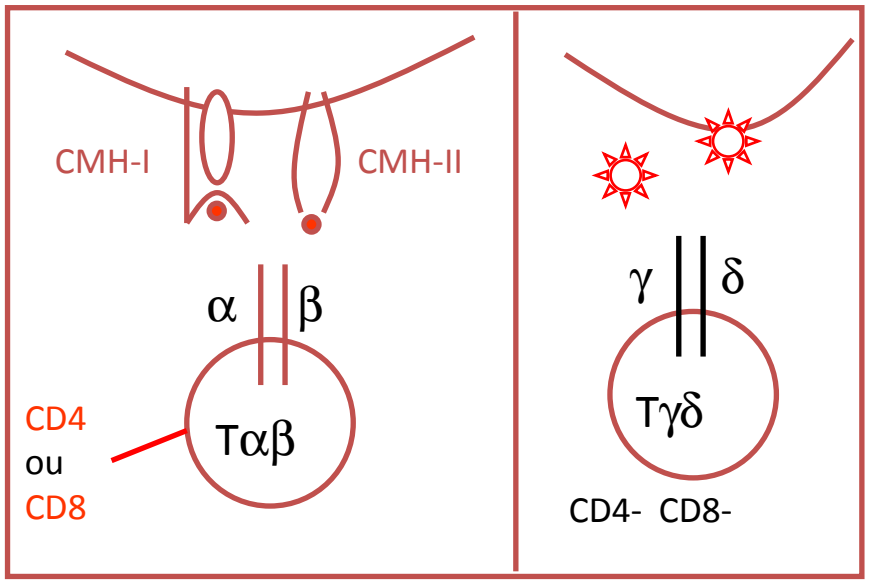
II- Ontogénie



Si réarrangement γ productif avant β, développement d 'une cellule T γ/δ



I- Généralités



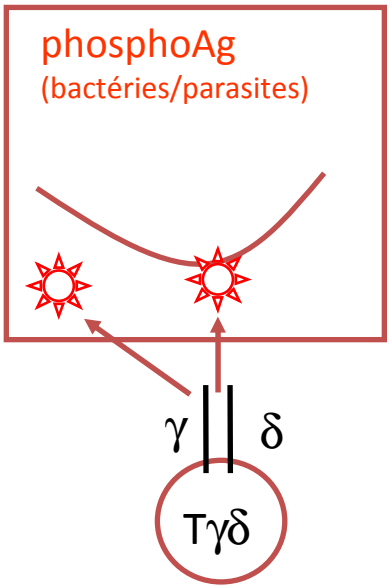
- Points communs avec les Tαβ (CD4 ou CD8) :
  - production de cytokines / chimiokines
  - cytotoxicité (perforine / granzyme)
- Différences avec les Tαβ :
  - rares : 1-5% des lymphocytes circulants
  - retrouvées préférentiellement dans peau, intestin, tractus reprod (jusqu'à 50% des T)
  - Pas de restriction au CMH
  - Reconnaissance d'Ag non-protéiques ou protéiques (pouvant être solubles)
  - TCR γδ CD4- CD8- à répertoire restreint !
- Chez l'adulte, 2 sous-types :

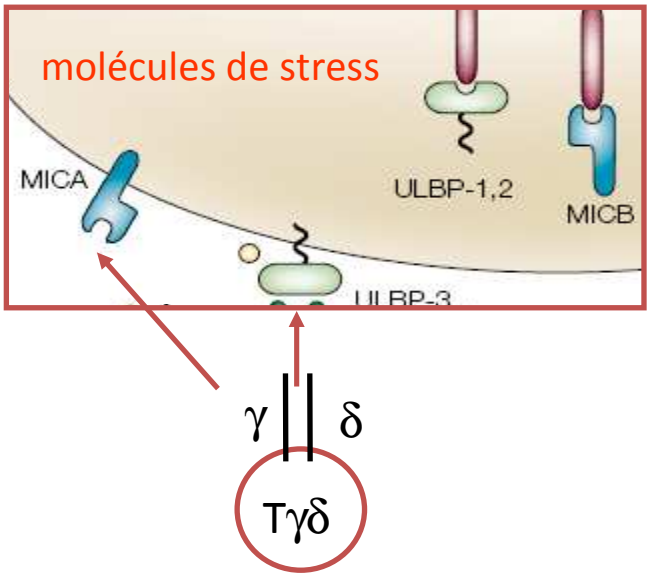
  TCR Vγ9Vδ2: 70 à 90% des Tγδ du sang périphérique

  TCR Vδ1, couplé à différents Vγ: population majoritaire dans les muqueuses épithéliales et la peau.

III- Reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T γδ

	Antigen specificity	Functional phenotype	Biological function
Human			
VγX–Vδ1 (iIEL lines and clones)	MICA, MICB	Cytotoxicity	Elimination of stressed/transformed cells
VγX–Vδ1 (LA, synovial fluid clones)	Lipohexapeptides + DC + IL-2	?	Fas-mediated modulation of immune response to infection
Vγ?–Vδ1 (PB clones)	HLA-A2, HLA-A24	Cytotoxicity, T_H1 cytokine release	?
VγX–Vδ1 (PB clones)	CD1c	Cytotoxicity	?
Vγ9–Vδ2 (PB clones)	Organic phosphoesters, alkylamines, nucleotide-conjugates and cell–cell contact	Cytotoxicity, T_H1 cytokine release	Unique role in immunity to infection, homeostatic control of immune and non-immune processes?
Vγ9–Vδ2 (TL, PB clone)	Pamidronate + monocytic APCs	Cytotoxicity, IFN-γ release	Elimination of myeloid-cell targets?
Vγ9–Vδ2/1 (PB clones)	SEA	Cytotoxicity	Anti-microbial immunity?
Vγ9–Vδ2 (RA, synovial fluid)	Mycobacterial $Hsp65_{180-188}$/tetanus $toxoid_{1229-1252}$ + HLA-DRw53	Cytotoxicity	Eliminate autoreactive cells?
Vγ9–Vδ2 (PB lines and clones)	GroEL homologue on Burkitts lymphoma cells	Cytotoxicity, cytokine release	Tumour surveillance?





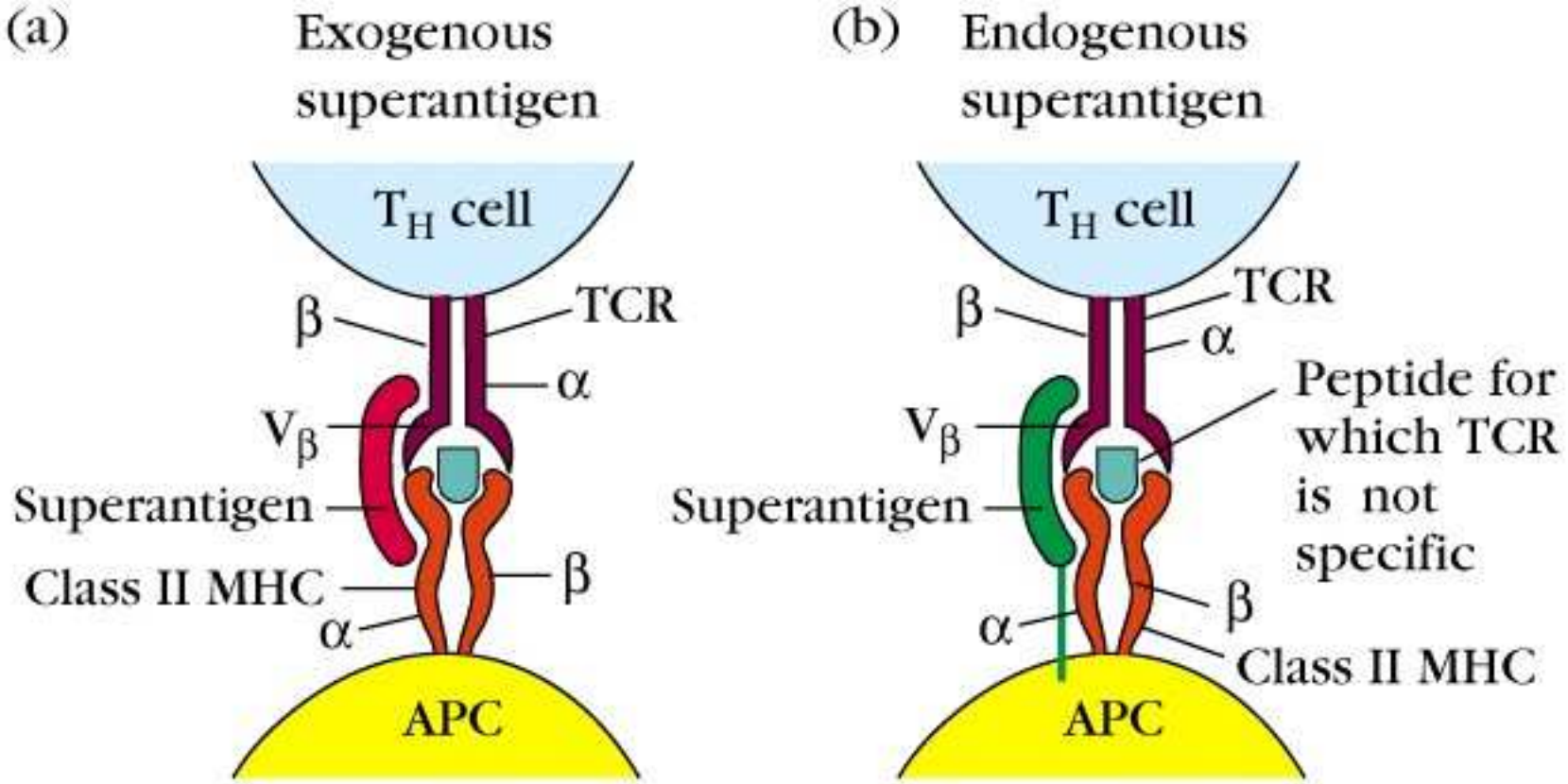
Le TCR γδ a deux grands types de ligands :

- les répandus, exprimés constitutivement par les pathogènes (phosphoAg)
- les inductibles ou restreints à certains types cellulaires (molécules de stress, MICA)

Lymphocytes T γδ

- Peu nombreux dans le sang et les organes lymphoïdes
- Majoritaires au niveau des épithélias
- Peu de diversité, reconnaissance directe des antigènes sans intervention du CMH
- Sont souvent $CD4^-CD8^-$
- Fonction peu connue
  - reconnaissance des *heat shock proteins*?

Superantigènes



Superantigènes

- Les superantigènes sont des molécules capables de se lier directement à certaines chaînes Vβ du TCR (en dehors des régions CDR et du site de fixation du complexe peptide-CMH) et de stimuler de façon polyclonale l'ensemble des cellules T exprimant ce segment Vβ indépendamment de leur spécificité pour l'antigène peptidique
- **Spécifiques d'une ou de quelques segments Vb génomiques**
- **Chaque superantigène est capable d'activer de 5-10% des lymphocytes T**
- Les superantigènes ont aussi une affinité pour les molécules CMH de classe II (en dehors de la zone de fixation du peptide)
- Certaines toxines bactériennes sont des superantigènes (entérotoxines staphylococciques, toxines du TSS, ...)
- **La présence de superantigène provoque une activation non spécifique du système immunitaire avec libération massive de cytokines**
- **La réponse spécifique est généralement inhibée**

TABLE 10-3 Exogenous superantigens and their V_β specificity

Superantigen	Disease*	V_β SPECIFICITY: Mouse	V_β SPECIFICITY: Human
Staphylococcal enterotoxins			
SEA	Food poisoning	1, 3, 10, 11, 12, 17	nd
SEB	Food poisoning	3, 8.1, 8.2, 8.3	3, 12, 14, 15, 17, 20
SEC1	Food poisoning	7, 8.2, 8.3, 11	12
SEC2	Food poisoning	8.2, 10	12, 13, 14, 15, 17, 20
SEC3	Food poisoning	7, 8.2	5, 12
SED	Food poisoning	3, 7, 8.3, 11, 17	5, 12
SEE	Food poisoning	11, 15, 17	5.1, 6.1–6.3, 8, 18
Toxic-shock-syndrome toxin (TSST1)	Toxic-shock syndrome	15, 16	2
Exfoliative-dermatitis toxin (ExFT)	Scalded-skin syndrome	10, 11, 15	2
Mycoplasma-arthritidis supernatant (MAS)	Arthritis, shock	6, 8.1–8.3	nd
Streptococcal pyrogenic exotoxins (SPE-A, B, C, D)	Rheumatic fever, shock	nd	nd

*Disease results from infection by bacteria that produce the indicated superantigens.

Cellules T regulatrices

Historique

- Fin des années 60 description des lymphocytes T “Helper”
- Description des cellules T suppressives entre 1970 et 1980 : échec dans la purification d’un facteur suppressif spécifique
- Regain d’intérêt pour les cellules T suppressives renommées T régulatrices

Problèmatique

Survenue de maladie autoimmune implique une rupture de tolérance

- Tolérance centrale : délétion clonale des cellules auto-réactives
  - Mais cellules échappent et on peut détecter en périphérie des cellules auto-réactives
- Tolérance périphérique : ***hypothèse de cellules (régulatrices)*** qui supprimeraient l'activation et l'activité effectrices de cellules T auto-réactives
- Suppression dépend d'une sous-population singulière de cellules T spécialisées

OU

- Supression est l'une des multiples fonctions de cellules T non-spécialisées

- Depuis 10 ans : Evidences que la suppression médiée par les cellules T joue un rôle critique dans la modulation des réponses immunes au soi et au non-soi
- Mécanismes multiples (y-compris Treg) de down-regulation des réponses immunes efficaces à différents temps de la réponse, dans différents lieux et selon les circonstances inflammatoires

Nombreuses populations de cellules à activité suppressive

- CD4+CD25+ : T regs naturelles/induites
- Tr1 ou Th3 : T regs induites
- CD8+CD28-
- DN
- NKT
- $\gamma\delta$ T

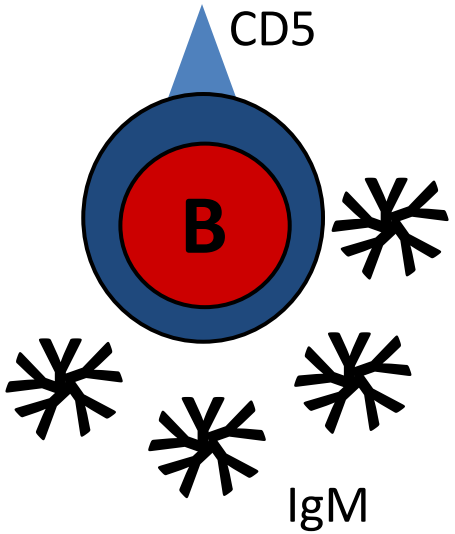
Treg naturelles

- Existence d'une population de CD4+ mineure (10%) qui co-exprime CD25+ et est cruciale pour le contrôle de l'autoréactivité *in vivo*
- Cellules CD4+CD25+ inhibent le développement de la réponse cytotoxique CD8+ et NK
- Marqueurs des cellules T régulatrices naturelles : CD25, CTLA-4, GITR, CD127, FoxP3
- T reg ont un repertoire polyclonal
- Intéraction de haute affinité avec des petides du soi conduirait à la différenciation en Treg tandis que des affinités plus intermédaires conduiraient à une délétion ? Maintenance dans la périphérie ??
- Biais pour la reconnaissance de certains peptides ???

Treg induites

- Generées *ex-vivo* à partir de CD4+CD25- dans des conditions suppressives
  - ex: IL-10, TGF-b, VitaminD3 + dexamethasone), en bloquant l'interaction CD40-CD40L, ou DC immatures
- *In vitro* et *ex-vivo* : suppression dépendante de cytokines
- Ne nécessite pas de co-signal via la voie CD28
- Pb de distinction in vivo ?

Les cellules B B-1



Les IgM utilisent des régions V différentes & en nombre restreint

Peu de régions de nucléotides N (aléatoires, non codés) dans les IgM

Reconnaissent des épitopes Ag répétés comme les phospholipides, la phosphotidyl choline & les polysaccharides

ANTICORPS NATUREL

Ne font pas partie de la réponse adaptive :

- pas de mémoire induite
- pas d'augmentation lors de la 2ème infection
- Présent dès la naissance

Produisent des Ig sans l'intervention des cellules T

Comparaison des propriétées des cellules B-1 et B-2

Propriétés	B-1	B-2
régions N	peu	beaucoup
région répertoire V	Restreint	Diverse
Localisation	Péritoine/plèvre	partout
Renouvellement	auto *in situ*	moelle osseuse
production spontanée d'Ig	élevée	faible
Isotypes	IgM	IgM/G/A/D/E
Spécificité polysaccharides	Oui	Rare
Spécificité protéines	Rare	Oui
Besoin de cellules T	Non	Oui
Hypermutation somatique	Non	élevé
developpement mémoire Non	oui	

La spécificité & la nécessite de l'aide de cellules T suggèrent que les deux types de cellules B détectent des antigènes différents