

Immunologie : Questions d'Examen

Avant que vous ne commenciez à étudier ce cours d'Immunologie, je voudrais vous remercier pour tout le travail que vous avez fourni... 75 pages c'est pas mal pour 42 questions (mdr)... J'ai abandonné la mise en page (je suis un peu fainéante), il y a avait trop de pages... Pour l'orthographe, ne faites pas attention, tout le monde peut faire des erreurs... Bon ben bon courage,...

1) Comparer les réponses T dépendantes et T indépendantes des cellules B

(Chap 9, point A)

2 types d'activation des cellules B :

TD : le signal 2 est fourni par les cellules T.

TI : Le signal 2 est fourni par l'Ag lui-même.

(Voir schéma p 89)

L'activation TD :

Coopération avec une cellule T. Le problème, c'est que la probabilité de rencontre entre deux lymphocytes de même spécificité est très faible.

Le lymphocyte B capte l'Ag par le BCR et présente le complexe peptide/MHC-II au lymphocyte T spécifique. Celui-ci est activé et active la cellule B à devenir producteur d'Ig.

Mais attention, l'épitope reconnu par le lymphocyte T et le lymphocyte B est rarement identique. L'antigène entier peut être différent. Ceci permet d'augmenter la probabilité de rencontre.

L'activation TI :

Il y a deux types d'Ag TI.

- Les Ag TI 1 :

Capacité intrinsèque à activer les cellules B.

Disposent d'un récepteur de l'immunité innée sur les cellules B (LPS, activation par TLR4).

A basse concentration, ils activent seulement les cellules B spécifiques.

A haute concentration, ils induisent l'activation polyclonale de LB.

Cette activation peut être indépendante du BCR.

Les Ag TI de type 1 n'induisent généralement pas de mémoire B ni de maturation d'affinité.

- Les Ag TI 2 :

Disposent d'épitopes répétitifs réticulant fortement le BCR.

Pas d'activité mitogène intrinsèque.

Les Ag TI 2 sont fréquent chez certaines bactéries extracellulaires.

La réponse rapide des cellules B à ces Ag permet un contrôle rapide de l'infection.

La réponse aux Ag TI 2 sans cellules T activées induit la production d'IgM uniquement.

En présence de cellules T activées, production d'IgG.

Question 2

IMMUNITÉ INNÉE

1) les cellules phagocytaires= macrophages et neutrophiles(p17,18)

macrophage= tissulaire (même dans tissus sains), provient des monocytes sanguins(lignée myéloïde)

fonctions: premier détecteur de l'inflammation, rôle dans la phagocytose, activation de mécanismes bactéricides, recrutement des neutrophiles en produisant des cytokines, rôle dans la réponse inflammatoire

morpho: beaucoup de cytoplasme, granules, exprime le MHC quand il y a infection et signaux costimulateurs, possède à sa surface des récepteurs qui reconnaissent le PAMPs (mannose récepteur, LPS récepteur (CD14), TLR receptors(p21))

neutrophiles=PMN (leucocytes), sont recrutés par les macrophages (lignée myéloïde), dans le sang et les tissus si infection.

fonctions: phagocytose, activation mécanismes bactéricides

morpho: beaucoup de granules, noyau plurilobulé

remarque sur phagocytose: il y a fusion entre un phagosome qui a capturé un micro-organisme et un lysosome contenant des peptides anti microbiens pour former un phagolysosome.

Phagolysosome: il y a acidification, peptides anti-microbiens et le respiratory burst (reactive oxygen species)

2) les mastocytes (p37)

= polynucléaires granulocytes proviennent des basophiles du sang ; présents dans tous les tissus du corps, ont un demi vie élevée(~40 jours)

Fonctions: régulent la perméabilité vasculaire, recrute les cellules effectrices (pas de contact direct avec les APC mais influencent leur comportement en libérant des médiateurs), rôle dans la détection de nombreux pathogènes: bactéries et vers, ils reconnaissent directement les pathogènes via les récepteurs TLR ou indirectement via le récepteur Fc des anticorps, les récepteurs du complément. Le mastocyte ne phagocyte pas mais libère des molécules médiatrices

(Ces molécules ont quatre grands rôles: recruter des cellules dans la réaction inflammatoire, réguler la réponse immunitaire, rôle dans la chimiotaxie, bactéricide)

Quand les mastocytes ont détecté certains pathogènes, ils induisent la réponse inflammatoire, le recrutement et l'activation de neutrophiles si infection par une bactérie, le recrutement et l'activation d'éosinophiles si infection par un ver ou si allergie.

3) les natural killers(p40)

Large cytoplasme plus granules se développe dans la moëlle osseuse (comme les lympho), lignée lymphoïde

Fonctions: rôle dans immunité innée anti-virale, elles libèrent des granules lytiques qui tuent les cellules infectées par un virus. Ce sont des cellules cytotoxiques (même mécanisme que les cellules TCD8). Les granules cytotoxiques sont libérées en contact avec la membrane de la cellule cible.

Les granules: contiennent des perforines pour faire des pores dans membranes et faire un choc osmotique,

des granzymes et des granulysines pour induire la mort cellulaire programmée (apoptose)

Les NK peuvent induire la mort cellulaire par deux mécanismes

- la formation de pores dans la cellule(nécrose)
- en envoyant des signaux qui déclenchent l'apoptose

RMQ: apoptose est plus utile que la nécrose car elle n'a pas ses mb détruites et contient toujours le pathogène. Avec nécrose, tous s'éparpille.

Description apoptose p42

mécanismes d'activation des NK: les NK sont normalement toujours inhibés

ils reconnaissent les protéines de surface des cellules (protéines présentées via un MHC fixé sur une autre cellule). Si tout est normal, pas d'activation, les NK sont toujours inhibés par la conformation normale des MHC liés aux protéines normales.

Si il y a infection, il y a des protéines virales en surface sur les MHC, le complexe MHC/protéine est différent ce qui induit l'activation des NK (car l'inhibition induite par le complexe MHC/prot normale est fortement diminuée)

4) les éosinophiles

activés par les mastocytes lors d'une infection par les helminthes ou lors d'allergies.

Ils possèdent des granules agressives contre les membranes des vers.

5) les basophiles

forme circulante des mastocytes

6) les cellules dendritiques (p85)

= cellules présentatrices d'antigènes professionnelles.

Elles possèdent déjà beaucoup de MHC2 et de signaux costimulateurs sans être activées par une infection. On les trouve partout. Ce sont les plus spécialisées pour présenter les AG aux cellules T

les CD (qui expriment le CCR7) sont attirées dans le ganglion lymphatique par le CCL21 comme les cellules TCD4

les CD participent au recrutement des TCD4 dans le ganglion lymphatique par la production de CCL21

Les CD sont susceptibles aux infections par les pathogènes intracellulaires. Ces cellules, à l'inverse des macrophages disposent de peu de moyens de défense (pas de bursty respiratoire ni de H2O2)

avantage de l'hôte: cellule fortement infectée présente beaucoup au CD

avantage du patho: CD est une cellule migrante et donc forte dissémination des patho s'ils exploitent le système.

Les CD pendant leur migration capture de moins en moins d'AG (fidélité antigénique), augmente l'expression des MHC2, des adhésines et des signaux costimulateurs = maturation des CD

La maturation est induite par les TLR

Les CD matures disposent de signaux costimulateurs permettant l'activation des TCD4 et expriment aussi des cytokines proinflammatoires impliquées dans la différenciation des cellules TCD4

7) les cellules M (p88)

cellules spécialisées dans la génération d'AG mais qui ne présentent pas les AG.

Elles se trouvent dans le tube digestif et sont spécialisées dans la transcytose des AG

IMMUNITÉ ADAPTATIVE

1) les lymphocytes T et B(p44)

petites cellules à noyau très condensé, très peu de cytoplasme, lignée lymphoïde

chaque lympho a un récepteur spécifique unique (différent ppour chaque lympho)

fonctions:

lymphoB= productrice d'AG

lymphoT=CD4= cellule helper pour activer les cellules TCD8 et CB, on leur présente les MHC2

=CD8= à activité cytotoxique pour détruire les cellules infectées. On leur présentent les MHC1

Remarque:cellules présentatrice d'AG

toutes les cellules ont un MHC1 sauf les GR (pour les patho cytosoliques)

seules les cellules du syst immun possèdent le MHC2: CT; CB; macrophages, cell épithéliales du thymus, cell de langerhans.(pour les patho extracellulaire au dans vésicules)

méthodes d'analyse basée sur utilisation d'anticorps:

voir analyse des cellules par FACS (page 47, 2è syllabus)

tout y est expliqué

3. Décrivez la localisation spatiale des cellules T CD4 naïves, activées et mémoires dans l'organisme (ainsi que leur phénotype).

Page 74 à 76 (syllabus 1) et 4 à 6 (syllabus 2)

Les cellules T se localisent à des endroits différents du thymus en fonction de leur niveau de développement et à différents moments.

T CD4 naïve induit le développement d'une vaste population clonale. Les T CD4 naïfs circulent en permanence dans l'organisme par circulation sanguine et ganglions lymphatiques.

Elle exprime :

- L-selectine qui reconnaît les addressines exprimées par HEV. Ceci permet une adhésion au HEV
- CCR7 (récepteur chemokine) qui reconnaît CCL21 (chemokine) produite par HEV, cellules stromales et cellules dendritiques. Ce qui permet la sortie de HEV par ganglion lymphatique.

T CD4 activées : l'activation des T CD4 se fait dans les ganglions. Les cellules T CD4 et T CD8 doivent quitter le ganglion lymphatique pour se rendre au sein des tissus enflammés. Ils perdent l'expression de la L-selectin et de CCR7 (ce qui leur permet de quitter les ggls lymphatiques) et acquiert l'expression de VLA-4 (Very Late Activation antigen) qui leur permet de lier VCAM-1 sur les endothéliums vasculaires périphériques activés.

Les **cellules T mémoires** peuvent provenir de cellules ayant passé ou non par un stade effecteur.

Les cellules mémoires CCR7+ dérivent directement des cellules T naïves et résident généralement dans les ganglions lymphatiques.

Les cellules mémoires CCR7- dérivent des cellules T naïves ou effectrices et persistent dans les tissus périphériques.

(voir le schéma des feuilles de la fille de vété : bon récapitulatif ;))

Ainsi que leur phénotype ??? Je vois pas ce qu'il veut là !!!

4) Décrivez la manière dont le homing des cellules de l'immunité innée et adaptative est régulé. Expliquez la nécessité d'un homing régulé et donnez trois exemples concrets.

P.18-32-33-83-84-103

« Homing » = le fait de se déplacer et de trouver le bon endroit

On peut diviser le homing des cellules de l'immunité en deux étapes : la première consiste à sortir du vaisseau sanguin et la deuxième à entrer dans le tissu cible.

Réponse innée :

Les macrophages présents dans le tissu infecté vont produire des cytokines et des chemokines. Ces cytokines vont causer une dilatation des vaisseaux sanguins locaux. En temps normal, les monocytes se déplacent dans les vaisseaux en roulant sur la paroi endothéliale. Ils restent proches de cette paroi grâce à l'interaction entre une de leurs protéines de surface et un récepteur que l'on retrouve tout le long des vaisseaux. Les vaisseaux proches du site d'infection vont augmenter l'expression des molécules d'adhésion. Une fois le monocyte fixé, il va réaliser un processus d'extravasation (ou

diapédèse) à travers la paroi. Une fois dans le tissu, le monocyte va détecter la concentration en chemokines et va se diriger vers le site d'infection.

Réponse adaptative :

Les lymphocytes naïfs T CD4⁺ entrent dans les ganglions lymphatiques par HEV (High Endothelial Venule). Ils possèdent à leurs surfaces la L-selectin, capable de reconnaître deux addressins (ou glycoprotéines) exprimé par HEV : GlyCam-1 et CD34. Cette reconnaissance va permettre l'adhésion de la cellule au vaisseau. Tout comme dans la réponse innée, le lymphocyte va rouler et réaliser la diapédèse pour se retrouver dans le ganglion lymphatique. Le HEV, les cellules dendritiques et les cellules du stroma produisent de la CCL21, une chemokine reconnue par le récepteur à chemokine CCR7. Ce récepteur se trouve sur les cellules T CD4⁺ naïves et va donc permettre à ces cellules de migrer vers des cellules présentatrices d'antigènes. Une fois la cellule T activée, elle perd sa sensibilité (L-selectin et CCR7) pour le ligand dans le ganglion, mais gagne de la sensibilité pour une autre protéine (VLA-4).

Pour introduction à la nécessité d'un homing régulé :

Les pathogènes extra- et intracellulaires nécessitent des ensembles d'effecteurs immunologiques distincts.

Si le pathogène est extracellulaire, le site d'infection peut être :

- **Les espaces interstitiels, le sang, la lymphe.**
Les organismes pathogènes sont souvent des virus, des bactéries, des protozoaires, des champignons ou des vers. Les mécanismes de l'immunité spécifiques à ces pathogènes sont les anticorps, le complément, la phagocytose et la neutralisation.
- **Les surfaces épithéliales.**
Les organismes pathogènes sont peuvent être *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ou encore *Helicobacter pylori*. Les mécanismes de l'immunité spécifiques à ces pathogènes sont les anticorps (en particulier les IgA) et les peptides antimicrobiens.

Si le pathogène est intracellulaire, le site d'infection peut être :

- **Cytoplasmique.**
Les organismes pathogènes sont des virus, des protozoaires. Les mécanismes de l'immunité spécifiques à ces pathogènes sont les cellules T cytotoxiques et les cellules NK.
- **Vésiculaire.**
Les organismes pathogènes peuvent être les différentes espèces de Mycobacterium, Salmonella, Legionella, Leishmania ou encore Trypanosoma. Les mécanismes de l'immunité spécifiques à ces pathogènes sont les cellules T, les cellules NK dépendant de l'activation des macrophages.

La régulation de ces ensembles complexes d'effecteurs est réalisée par les cellules T CD4.

Les cellules T CD4 peuvent, après activation (Cellules T CD4 naïves → Cellules T en prolifération → Effecteurs immatures cellules T (Th0)), se différencier en deux sous-classes différentes de cellules régulatrices :

- Les **T CD4 Th1** régulent l'immunité contre les pathogènes intracellulaires et certains pathogènes extracellulaires. Elles activent les macrophages et induisent les cellules B à produire « opsonizing? » anticorps.
- Les **T CD4 Th2** régulent l'immunité contre les pathogènes extracellulaires. Elles activent les cellules B pour neutraliser les anticorps et ont différents effets sur les macrophages.

Trois exemples :

1. Contre le pathogène **Influenza virus**. L'infection a lieu dans le cytosol. Les cellules T CD8 cytotoxiques vont reconnaître le complexe MHC de classe 1 sur les cellules infectées. L'action de cet effecteur va tuer la cellule infectée.
2. Contre le pathogène **Mycobacterium tuberculosis**. L'infection a lieu dans les vésicules des macrophages. Les cellules Th1 vont reconnaître le complexe MHC de classe 2 sur les macrophages infectés. L'action de cet effecteur va activer les macrophages infectés.
3. Contre le pathogène **Staphylococcus aureus**. L'infection a lieu dans le fluide extracellulaire. Les cellules Th1 et Th2 vont reconnaître le complexe MHC de classe 2 sur les cellules B antigène-spécifique. L'action de cet effecteur va activer les cellules B spécifiques à faire des anticorps.

N°5

Décrivez le rôle des cellules TCD4 dans la réponse adaptative en général.

Il s'agit d'une variété de lymphocytes T qui servent d'intermédiaires de la réponse immunitaire en activant d'autres types cellulaires qui pourront agir de manière plus directe.

On les appelle aussi Lymphocytes T auxiliaires ou T-helper.

Les lymphocytes T auxiliaires CD4 activés (via présentation de MHC-II de la part d'APC) vont se différencier en lymphocytes effecteurs en produisant des molécules de surface et des cytokines dont la **fonction sera principalement d'activer les macrophages et les lymphocytes B.**

Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ peuvent se différencier en sous populations de cellules effectrices qui produiront différents groupes de cytokines assumant des fonctions variées.

Les exemples les mieux définis sont appelés **lymphocytes Th1 et Th2**. Ils seront responsables des **réactions** qui seront dite **Th1** ou **Th2**.

Dans une **réaction Th1**, une puissante cytokine sera sécrétée par les Lymphocytes T auxiliaires CD4+ ; il s'agit de **l'interféron γ (IFN- γ)**.

Il s'agit d'un puissant activateur des macrophages. Cela sert également à stimuler la production d'anticorps IgG qui vont favoriser la phagocytose de pathogènes = **Opsonisation**.

Par conséquent, les lymphocytes Th1 (=lymphocytes caractéristiques de la réaction Th1) stimulent l'ingestion et la destruction des **pathogènes intracellulaires** (et quelques extracellulaires) par les phagocytes.

Quant à la **réaction Th2**, les lymphocytes qui lui sont caractéristiques (= Lymphocytes Th2) vont produire de l'IL-4 et de l'IL-5.

L'IL-5 active les éosinophiles (qui produisent des substances toxiques à l'encontre d'helminthe) et l'IL-4 va stimuler la production d'anticorps IgE. Ces IgE vont se fixer sur les mastocytes qui pourront ainsi larguer leurs granules également nocifs à l'encontre des pathogènes helminthes.

! Les mastocytes produisent aussi de l'IL-4 et de l'IL-5 → cela entretient la boucle.

La **réaction de type Th2** stimule donc l'immunité assurée par les éosinophiles et les mastocytes ; immunité indépendante des phagocytes et qui sera particulièrement efficace **contre les parasites extracellulaires (types helminthes)**.

Régulation de la différenciation des lymphocytes TCD4+

Le développement des réactions de type Th1 et Th2 n'est pas un processus aléatoire, mais il est régulé par les stimuli que reçoivent les lymphocytes TCD4+ naïfs lorsqu'ils rencontrent les antigènes microbiens.

Les macrophages et les cellules dendritiques répondent à la présence de nombreuses bactéries et virus en produisant une cytokine appelée IL-12.

Cette IL-12 favorise la différenciation des lymphocytes T en sous population Th1 qui produira ensuite de l'IFN- γ dont le rôle est d'activer les macrophages afin qu'ils détruisent les pathogènes.

Si le microbe infectieux ne déclenche pas la production d'IL-12 par les APC, comme c'est le cas avec les helminthes, les lymphocytes T eux-mêmes produiront de l'IL-4 ; ce qui induira leur différenciation en sous population Th2.

Cette différenciation des lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ en sous populations Th1 et Th2 est un excellent exemple de la spécialisation de l'immunité adaptative, illustrant comment les réponses immunitaires contre différents types de microbes visent à être les plus efficaces contre ces microbes

6. *Décrivez les différentes étapes de l'activation des cellules B (T dépendante) (en insistant sur leur localisation et leurs interactions avec d'autres cellules). P89*

Le milieu extracellulaire d'un organisme est protégé des infections par la réponse humorale, dépendante des cellules B et des anticorps (Immunoglobulines) qu'elles sécrètent.

Il existe deux types d'activation des cellules B : l'activation Thymus dépendante, dépendant de l'activation par des cellules T ; et l'activation Thymus indépendante ne nécessitant pas l'activation par des cellules T (schéma cfr. P89).

La TD nécessitant, à la fois, un premier signal fourni par un antigène spécifique et un second signal fournit par la cellule T (ici fonction de T helper). Cette réponse est fréquente chez les cellules B B2 et l'antigène est commun (n'importe quelle substance).

Les deux signaux, dans la TI, sont fournis par l'antigène lui-même, dit microbien (doit avoir la structure typique d'un pathogène) dans ce cas-ci. Il est à noter l'absence de cellules T dans cette réponse. Enfin, ce type de fréquence est fréquent pour les cellules B B1.

Rem : On peut avoir des chevauchements entre ces deux types de réponses.

L'activation des cellules B nécessite le plus souvent la coopération avec une cellule T. Cependant, la fréquence qu'un lymphocyte B et un lymphocyte T aient la même spécificité est très rare (approximativement $1/10^8$). La spécificité est donc accessoire.

La cellule B lie le pathogène via l'épitope des protéines du manteau par le BCR. Celles-ci sont ensuite dégradées à l'intérieur du phagosome par le lysosome. La cellule B présente ensuite le complexe pep/MHCII à la cellule T spécifique. Cette dernière est ainsi activée et active à son tour la cellule B pour produire des Ig. (Schéma P90)

Cependant, l'épitope reconnu par T et B est rarement le même (cfr spécificité). Et l'antigène peut-être différent afin d'augmenter la probabilité de rencontre des deux partenaires.

La cellule T doit cependant être activée au préalable. Il existe cinq étapes :

- La cellule T CD4 est activée par les complexes pep/MHCII ainsi que par le signal costimulateur présenté par les cellules dendritiques matures.
- La cellule T CD4 activée exprime CD40L (CD154)
- La cellule T CD4 interagit avec une cellule B présentant l'antigène dont elle est spécifique.
- La cellule T délivre le signal CD40 à la cellule B
- Le signal CD40/CD154 est le signal costimulateur qui, avec le signal BCR (antigène), active la cellule B.

Il existe deux parties lors de l'activation des cellules B. Lors de la première étape, les cellules dendritiques capturent l'antigène dans les tissus périphériques puis migrent vers le ganglion. Là bas, elles présentent l'antigène aux cellules T CD4 circulante au niveau du paracortex.

Les cellules T activées restent au niveau du paracortex et peuvent interagir avec les cellules B présentant l'antigène dont elles sont spécifiques. Les cellules B circulantes sont alors retenues au niveau du paracortex. Le signal BCR et CD40 des cellules T CD4 active les cellules B spécifiques.

Les cellules B prolifèrent fortement et se différencient en plasmablast et ensuite en plasma cell. La majorité de ces cellules B se retrouvent dans la zone médullaire du ganglion et participent à la réponse immune. (Schéma P91)

Enfin, la dernière étape est la constitution du germinal center : Les plasma cells assurent la réponse Ig primaire et participent donc à la réponse immune. Elles n'ont donc aucune fonction de mémoire.

Cependant, une petite partie des B activés dans la zone T migrent dans la zone externe du ganglion, le cortex, et forment un « germinal center » en 10 à 15 jours. Il est le plus souvent oligoclonal, c'est-à-dire initialement formé par 2 à 4 cellules B différentes.

La majorité de ce centre est composé de cellules B et de 10% de cellules T spécifiques (fonction helper). C'est dans ces structures que se produisent les hypermutations somatiques et le switch isotypique. (Schéma P92)

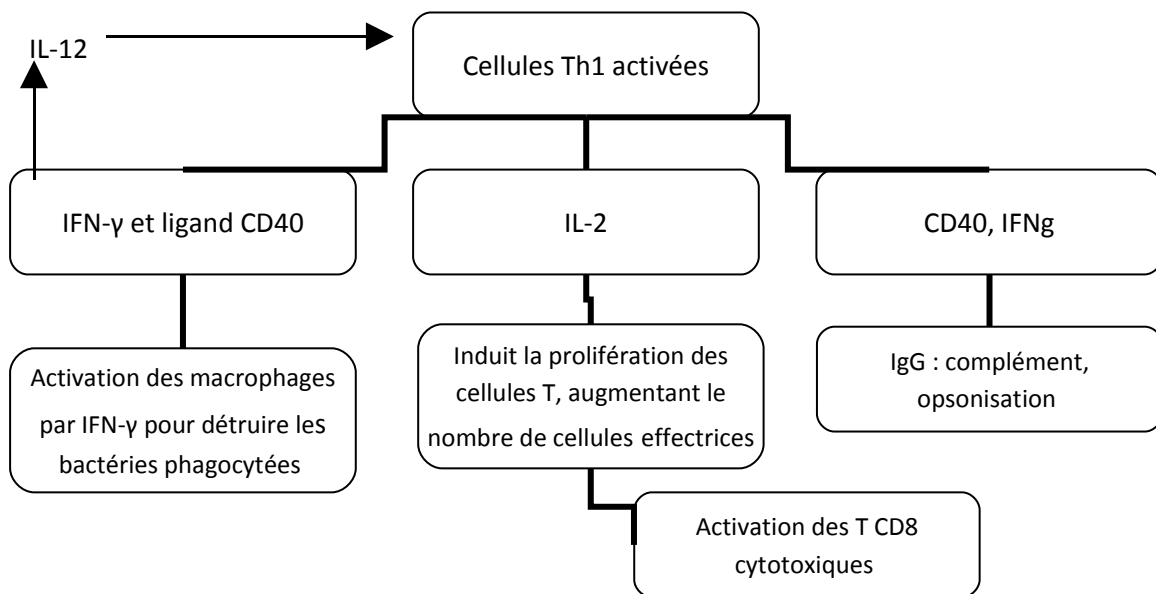
Questions supplémentaires : switch isotypiques et hypermutations somatiques.

7. Décrivez les différents mécanismes effecteurs d'une réaction Th1. Décrivez également les éléments favorisant et défavorisant le développement de ce type de réaction.

Tome 1 Chapitre 11 (p.102-108)

Les **T CD4 Th1** régulent l'immunité contre les pathogènes **intracellulaires** et certains pathogènes **extracellulaires**.

La réponse immunitaire de type Th1 :



Les réponses Th1 et Th2 sont mutuellement exclusives càd que **l'IFN- γ produit par les Th1 inhibent les Th2** et que, inversement, l'IL-4 produit par les Th2 inhibent les Th1.

Le type de réponse déclenchée (Th1 ou Th2) dépend de la nature du pathogène :

Bactéries \rightarrow macrophages et cellules dendritiques \rightarrow IL-12 \rightarrow **Th1** \rightarrow IL-2, IFN- γ

Virus \rightarrow Natural Killer et cellule T CD8 \rightarrow IL-2, IFN- γ \rightarrow **Th1**

(p.107)

Remarque :

La réponse Th1 peut être responsable de la formation de **granulome**. Le granulome résulte de la résistance des bactéries aux mécanismes bactéricides (NO, H₂O₂) des macrophages activ es par l'IFN- γ des Th1. Les macrophages infect es fusionnent et forment un ensemble de cellules multinucl ees entour e de cellules T CD4 Th1. Généralement, le centre du granulome fini par nécroser suite au manque d'approvisionnement en nutriment et à l'activité bactéricide des macrophages. Le granulome permet de contenir mécaniquement les bactéries et d'empêcher leur dissémination. Dans certains cas, les bactéries peuvent survivre durant de longues périodes dans ces structures.

8) Décrivez les différents mécanismes impliqu es dans l'immunité cellulaire cytotoxique (cellules, molécules). Donnez également un exemple de coopération entre immunité humorale et cytotoxique.

Deux types cellulaires sont impliqu es dans l'immunité cytotoxique :

-Les cellules NK

-Les cellules TCD8

Les cellules NK (cellules de l'immunité innée)

Mécanisme :

Les cellules infectées possèdent de petites parties du virus à la surface de la membrane mais elles sont très différentes en fonction du virus. Les NK possèdent alors des récepteurs qui reconnaître des

protéines présentes sur des cellules saines. Si la cellule est infectée, les récepteurs des NK ne sauront plus reconnaître les protéines d'une cellule saine et entraîne l'activation des NK.

Une cellule infectée par un virus va entraîner la libération de L'IFN-alpha et beta. Une bactérie détectée par un macrophage entraîne son activation et la libération par celui-ci de IL-12 et de TFN-alpha. IFN, TFN et IL-12 entraîne l'activation des NK qui procèdent à la sécrétion soit de perforines, granzymes et de granulysines qui vont permettre à la cellule d'entrer en apoptose ou soit la sécrétion de l'IFN-gamma qui renforce l'activation des macrophage et active l'immunité adaptative

Les cellules TCD8 :

Mécanisme :

Les cellules TCD8 ont besoin de plus de signaux costimulateur pour être activées que les cellules TCD4. Ces cellules sont activées principalement par 2 voies :

1) Suite à l'activation des TCD4, les APC acquièrent un niveau plus élevé de costimulateurs permettant l'activation des TCD8. La liaison CD40-CD40L permet d'induire un signal. Ce signal permet l'expression de B7 qui costimule TCD8 et qui entraîne son activation. Les cellules TCD4 sont donc importantes dans la régulation de l'activation des TCD8. Si la cellule ne produit pas de signaux costimulateurs, alors nous avons besoin d'un produit de TCD4 :

IL-2, un facteur de croissance des TCD8

2) Activation TCD8 via une voie indépendante. Si la cellule contient assez de MHC-1 et si elle est infectée, elle exprime les signaux costimulateurs elle-même sans l'action de TCD4. TCD8 est directement activée par l'antigène et les signaux costimulateurs. De plus TCD8 activée procède à la sécrétion de l'IL-2 permettant sa propre prolifération et différenciation.

La reconnaissance d'une cellule infectée nécessite un premier contact non spécifique qui aboutit à la formation d'une synapse immunologique : adhésion entre TCD8 et cellule infectée par des molécules d'adhésion non spécif., les intégrines (LFA-1 et ICAM). TCD8 exprime un récepteur membranaire particulier : le Fas ligand et la liaison de FasL à Fas (exprimé par la cellule infectée) permet la sécrétion de perforines, granzymes et granulysin. Ces molécules entraînent l'apoptose de la cellule infectée.

Exemple de coopération entre immunité humorale et cytotoxique.

L'opsonisation des bactéries par les anticorps.

Le pathogène va être recouvert de molécule du complément et ces molécules vont réaliser de pont entre le pathogène et le macrophage et permettre ainsi de faciliter la phagocytose du patho par le macrophage (p.24-96-99)

L'ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Si un virus infecte une cellule, les antigènes du virus vont se retrouver sur la surface cellulaire. Si on a les anticorps contre ces antigènes, les anticorps peuvent venir se lier aux antigènes par leur partie Fab. Les cellules NK (natural killer) sont capables de reconnaître le fragment Fc des anticorps parce qu'elles possèdent des récepteurs aux parties Fc. Après interaction la cellule NK induit l'apoptose de la cellule infectée (p.99).

Intérêt de l'apoptose ? La cellule garde ses membranes intactes et si le virus est présent dans la cellule, on évite de le propager. Il reste piégé dans la cellule où il ne peut plus se diviser. La cellule est ensuite fragmentée en vésicules puis récupérées par un phagocyte. Elles fusionnent ensuite avec le lysosome et sont dégradées.

9. Décrivez les grandes étapes du développement et de la vie (localisation, activité) des lymphocytes T et B.

La moelle osseuse est faite de cellules germinales hématopoïétiques pluripotentes qui se différencient en cellules lymphoïdes et en cellules myéloïdes qui se différencieront en les différentes cellules sanguines. (p.44)

Les lymphocytes ont pour origine les cellules lymphoïdes. Ces cellules subiront 4 étapes avant de donner des lymphocytes matures : (p.44)

- *génération de la diversité* : une seule cellule lymphoïde produit un grand nombre de lymphocytes ayant chacun une spécificité différente (à partir de qqes gènes, il y a production d'une infinité de Rc par recombinaison génique → les lymphocytes présentent des milliers de Rc différents pouvant reconnaître toutes sortes de pathogènes mais il ne porte qu'un seul type de RC chacun) (*voir question 10*)
- *sélection* : seuls les lymphocytes reconnaissant le non-soi sont sélectionnés, ce qui représente seulement 2 à 4% des lymphocytes présents initialement
- *activation des lymphocytes naïfs* : les lymphocytes naïfs (ceux qui n'ont pas encore rencontré leur AG) sont activés par la rencontre de leur ligand (*voir questions ...*)

- *mémoire* : la prolifération et la différenciation des lymphocytes activés forment un pool de cellules effectrices (celles qui agissent directement) et un pool de cellules mémoires (celles qui agiront dans une future réaction) (*voir question 3*)

Il existe deux types de lymphocytes : (p.45)

- les *cellules B* productrices d'AC dont le ligand est un AG soluble (sous forme native) reconnu par les BCR (membranaires ou solubles)
- les *cellules T* subdivisées en cellules TCD4 (cellules T helper) et en cellules TCD8 (cellules T cytotoxiques) dont le ligand est un complexe AG-MHC reconnu par les TCR (membranaires)

Lymphocytes B

1. Dans la *moelle osseuse*, les cellules souches hématopoïétiques se différencient en pro-B cells (pas de BCR en surface) puis sont réarrangés en pre-B cells (pré-BCR en surface) qui subissent alors l'exclusion allélique pour donner des cellules B naïves et immatures (BCR en surface, IgM+ et IgD-). Celles-ci subissent une sélection négative (tolérance au soi → si reconnaissance du soi, elles sont éliminées par apoptose). Celles qui subsistent à tout cela passent dans la rate. (p.70)

REM. : les cellules stromales de la moelle sont nécessaires au développement des cellules B. Elles expriment des adhésines (VCAM-1) spécifiques aux intégrines (VLA-4) portées par les cellules B. En restant fixées à la moelle, les cellules B sont réceptives aux facteurs de croissance produits par la moelle (SCF), ce qui stimule leur prolifération. La maturation des cellules B entraîne, par la suite, une diminution des récepteurs fixant les cellules à la moelle et donc leur libération (vers la rate). (p.72)

2. Dans la *rate*, les cellules B naïves et immatures deviennent matures (T1 B cells, IgM hl et IgD low → T2 B cells, IgM hl et IgD hl) et suivent alors 2 chemins différents :
 - *zone marginale de la rate* (10%) → différenciation en cellules B (B1) marginales: ces cellules possèdent un répertoire restreint d'AC et ont donc une reconnaissance plus limitée vis-à-vis des pathogènes (augmentation de leur spécificité). Par conséquent, ces cellules ne circulent pas et sont localisées dans les zones de filtration de l'organisme (cavité péritonéale, zone marginale de la rate, ...) spécifiques à certains pathogènes. Leur activation est souvent T dépendante et leur réponse est rapide.
 - *zone folliculaire de la rate* (90%) → différenciation en cellules B (B2) folliculaires: ces cellules possèdent un large répertoire d'AC et circulent dans l'organisme.

La rate sert de filtre et contrôle toutes les cellules sanguines qui y passent : les GR en mauvais état sont détruits par les macrophages, les pathogènes sont arrêtés, ... Après leur passage dans la zone folliculaire de la rate, les cellules B classiques (B2) naïves et matures passent dans les ganglions lymphatiques. (p.70)

3. Dans les *ganglions lymphatiques*, les cellules B naïves et matures rencontrent des AG étrangers (activation).

Lymphocytes T

1. Les cellules souches hématopoïétiques produites dans la **moelle osseuse** migrent dans le thymus. (p.74)
2. Dans le **thymus**, les cellules T naïves et immatures vont subir plusieurs étapes de développement localisées à différents endroits du thymus : (p.75)
 - les cellules T doubles négatives (CD4- et CD8- : aucune interaction possible avec MHC, CD3- : pas de transduction du signal) sont localisées dans la région sous-capsulaire du thymus.
 - suite à un réarrangement aléatoire des gènes de leurs Rc, les cellules T deviennent doubles positives (CD4+ et CD8+ : interaction possible avec MHC, CD3+ : transduction du signal assurée). Elles sont alors localisées dans la zone corticale du thymus.
 - ces cellules subissent alors la sélection : la **sélection positive** a lieu dans la zone corticale du thymus, en présence de cellules stromales (expression des MHC-self AG) → les cellules T qui interagissent avec le MHC-I deviennent simples positives (CD4- et CD8+), celles qui interagissent avec le MHC-II deviennent simples positives (CD4+ et CD8-), tandis que celles qui ne sont pas capables d'interagir avec les complexes MHC-self AG sont éliminés par apoptose (>95%). La **sélection négative** a lieu dans la zone médullaire du thymus, en présence de cellules dendritiques et de macrophages (expression des MHC-self AG) → les cellules T simples positives reconnaissant le soi sont éliminées. (p.76)

Après leur passage dans la zone médullaire du thymus, les cellules T naïves et matures (simples positives) passent dans les organes lymphoïdes périphériques.

Il y a dans tout cela un certain paradoxe : l'interaction du TCR avec les complexes MHC-self AG induit à la fois la survie des cellules T (grâce à leur capacité de reconnaissance) et leur apoptose (à cause de leur reconnaissance du soi). Ce « problème » n'est pas encore résolu mais plusieurs hypothèses ont été mises sur pied pour essayer de l'expliquer :

- **hypothèse de l'avidité** → s'il y a une forte affinité pour le MHC et une faible affinité pour le soi (signal faible), les cellules T survivront mais s'il y a une forte affinité pour le MHC et une forte affinité pour le soi (signal fort), les cellules T seront éliminées.
- **hypothèse de la qualité du signal** → la reconnaissance du complexe MHC-self AG dans le cortex thymique induirait un signal positif en faveur de la survie des cellules T alors que la reconnaissance du complexe MHC-self AG dans la médulla thymique induirait un signal négatif en faveur de l'apoptose des cellules T.

Ce serait donc à la fois le complexe MHC-self AG et les cellules le présentant qui donnerait les informations nécessaires pour l'orientation future des cellules T. (p.76)

3. Dans les **organes lymphoïdes**, les cellules T naïves et matures rencontrent des AG étrangers (activation). Les cellules T actives et matures prolifèrent et migrent alors aux sites d'infection. (p.74)

Les lymphocytes naïfs circulent en permanence dans l'organisme (« surveillance immunitaire » → augmentation de la probabilité de rencontrer leur AG) : (p.83)

- ils entrent dans les ganglions lymphatiques via le sang et les HEV (high endothelial venule : structures endothéliales spécialisées dans le passage des cellules du sang vers les ganglions)
- dans les ganglions lymphatiques, ils contrôlent la présence de pathogènes (présentés par les cellules présentatrices d'AG telles que les cellules dendritiques, les macrophages ou les lymphocytes B, p.85 à 88) pouvant arriver du site d'infection par les vaisseaux lymphatiques afférents
- ils sortent des ganglions lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques efférents et retournent dans le sang via le canal thoracique

Le circuit des lymphocytes est donc presque toujours le même : ils se baladent dans l'organisme et passent dans les ganglions drainant une région spécialisée de l'organisme via les vaisseaux lymphatiques afférents.

L'activation des lymphocytes est ensuite différente selon leur nature : (généralités : voir question 15, p.77 à 82)

- **activation des lymphocytes TCD4** → s'ils rencontrent leur ligand (AG) dans les ganglions lymphatiques (au niveau des HEV du paracortex des ganglions), ils sont activés et prolifèrent avant de ressortir des ganglions. (p.83-84) → pour leur activité, voir question 18.
- **activation des lymphocytes B** = immunité humorale (voir questions 1 et 6) → s'ils rencontrent leur ligand (complexe MHC-AG présenté par les lymphocytes T) dans les ganglions lymphatiques (au niveau des HEV du paracortex des ganglions), ils sont activés et peuvent alors suivre 2 voies différentes. Soit ils prolifèrent fortement et se différencient en plasmablasts puis en plasma cells qui produisent des AC (la majorité des ces cellules se retrouvent dans la zone médullaire du ganglion et participent à la réponse immune en cours ; ces cellules ne forment donc pas de « mémoire »). Soit ils forment un centre germinal où ils prolifèrent fortement et se différencient en centroblasts puis en centrocytes (la majorité des ces cellules se retrouvent dans la zone corticale du ganglion). Ces cellules peuvent alors de nouveau se différencier en plasma cells (production d'AC) ou en cellules mémoires (en attente). (p.91 à 93)

activation des lymphocytes TCD8 = immunité cellulaire (voir question 8) → leur activation peut soit être TCD4-dépendantes ou TCD4-indépendantes. Les facteurs solubles présents dans leurs granules ou leurs membranes permettent d'induire l'apoptose du pathogène. (p.100-101)

10) Décrivez les mécanismes de la génération de la diversité des récepteurs antigéniques BCR et TCR.

(Chap 4)

Le BCR

La diversité du BCR vient des **réarrangements de gènes** et des **hypermutations**.

Les réarrangements sont guidés par des Recombination Signal Sequence (heptamer-space-nonamer). Les spacers font 12 ou 23 nucléotides. La liaison se fait entre segment 12 et 23 (règle 12/23).

V(D)J recombinase (enzyme complex) : voir schémas p52.

Diversité par RAG et TdT.

Exclusion allélique : un seul type de BCR est exprimé par cellule B, expression d'un des deux allèles d'Ig.

Hypermutation somatique (que pour les cellules B) :

C'est le mécanisme de diversité. Ce sont des mutations ponctuelles dans les régions variables et hypervariables (leur mécanisme est mal compris). Ce sont les cellules B matures activées en périphérie qui subissent ce phénomène. Cela permet la maturation d'affinité (augmentation de l'affinité des Ac à chaque réponse immune).

Le TCR

Le réarrangement des gènes codant pour le TCR obéit au même principe et utilise les mêmes enzymes que pour le BCR.

Pas d'hypermutation somatique.

question 11:

BCR sur les cellules B

membranaire (rôle de détecteur) ou soluble (rôle d'effecteur)

2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes

2 sites de reconnaissance de l'AG

molécules supplémentaires: Ig α et Ig β

le récepteur reconnaît les AG solubles

TCR sur les cellules T

toujours membranaire

1 chaîne légère et 1/2 chaîne lourde

1 site de reconnaissance de l'AG

Le récepteur reconnaît des complexes peptide antigénique/MHC (voir p49, description des MHC)

les cellules B produisent des AC

les cellules T sont helper(TCD4) et MHC1

cytotoxiques (TCD8) et MHC2

Bcr reconnaît n'importe quoi: surface d'une bactérie, ovoalbumine, particule virale

Tcr ne reconnaît que les peptides de dégradation du pathogène liés au MHC

homologies:

parties V variable cette partie fixe les AG, elle est différente pour chaque récepteur

partie C constante la même chez tous les BCR et TCR

dans la partie variable il y a trois zones hypervariables= site fixation de l'AG dans une structure 3D

aucune liaison covalante AG/AC donc liaison réversible

les récepteurs subissent VDJ recombinaison

le switch

des hypermutations

Les Rc subissent la VDJ recombinaison aussi

pas de switch

pas d'hypermutations

(voir question 10)

12. Détailler la cascade du complément en mettant l'accent sur son organisation et les coopérations possibles avec les autres mécanismes effecteurs de la réponse immune. Expliquer la stratégie d'échappement des streptocoque au complément.

Page 24 à 30 (syllabus 1) + page 67 à 68 (syllabus 2)

Il existe 3 voies dans la cascade du complément :

1. Voie classique (complexe Ac-Ag = coopération réponse adaptative humorale)

Reconnaissance immunologique de C1 à la surface du pathogène

- * C1 clive C4 en C4a et C4b / C2 en C2a et C2b (liaison covalente C4b au Pathogène)
- * Complexe C4bC2b = C3 convertase
- * a= sous-unité qui devient soluble, b= sous-unité qui se fixe (membranaire donc collé au pathogène)

Amplification signal au niveau de la surface du pathogène

2. Voie du Mannose binding Lectin (lectin binding to pathogen surface) = MBL

Acute phase protein collectin family (produit par le foie en réponse de l'activation des Macrophages)

MASP fixe le mannose présent dans un pattern typique du pathogène (fixation S.I. innée = sucres ou PAMP's présent sur le patho)

Amplification signal au niveau de la surface du pathogène

3. Voie alternative (reconnaissance directe des pathogènes)

Ceci est une activation spontanée alors que les autres sont activées par quelque chose

C3 (H₂O) se lie au facteur B (qui peut également se lier au C3b)

Le facteur D clive le facteur B en Ba et Bb → C3(H₂O) = C3 convertase (=C3bBb)

C3 convertase clive C3 en C3a et C3b

Cette réaction n'est stabilisée qu'à la surface du pathogène.

Elle est lancée tout le temps même en absence de pathogène.

Principe : - Quand pas de patho, molécule bloque facteurs (ex : facteur H)

- Quand patho, élément stabilisateur de cette cascade donc de la C3 convertase (bcp de C3b sont fixés en surface du pathogène) et ne possède pas les complements regulatory proteins

Intégration des 3 voies : Les 3 voies produisent une C3 convertase produisant des milliers de fragments C3b et C3a à la surface de pathogène.

* C3 b lie à C3 convertase : voie classique, MBL ou alternative = C5 convertase

* C5 lie à C3b de C5 convertase et est clivé par C2 ou Bb pour former C5a et C5b

Ces 3 voies pour développer un élément commun :

- Destruction directe des pathogènes grâce à perforine (trou dans la paroi)

C5b lie C6 et C7 → C5b67 lie C8 (fixation en mb) → polymérisation de C9 = pore → choc osmotique de la bactérie

- Recrutement des cellules inflammatoires (ex : macrophage, neutrophile)
 - Augmentation perméabilité vasculaire
 - Augmentation expression Cell-adhesion molecules
- Opsonisation (recouvrir le pathogène d'éléments reconnus par le système phagocytaire (faire un pont entre le récepteur))

Schéma page 9

Stratégie d'échappement au streptocoque au complément

Bactérie : GRAM positive, extracellulaire

Les streptocoque se multiplient dans le milieu extracellulaire. Ils ont donc acquis une série de facteur de virulence leur permettant de survivre de suivre à l'un des principaux mécanismes de la réponse immune humorale innée et adaptative : le complément. Chaque streptocoque dispose de plusieurs molécules interférant avec la cascade du complément.

S. pyogenes : capture du facteur H par la protéine M de la capsule bactérienne. Le facteur H sert à protéger les cellules de l'hôte de l'activation du complément par la voie alterne. Inhibition de la fixation de C5b,6,7 à la bactérie par la protéine SIC ce qui empêche la formation du pore membranaire. Inactivation de C5a par une C5 peptidase. C5a est un produit soluble résultant du clivage C5 par la C5 convertase. Il stimule le recrutement de cellules inflammatoires et augmente la perméabilité vascularité.

S. agalactiae : Capture du facteur H par la capsule bactérienne. Inactivation de C5a par C5 peptidase.

S. pseudomoniae : Réduction de la fixation de C3b par la protéine PspA de la capsule bactérienne. Capture du facteur H par la protéine PspC de la capsule bactérienne.

13) Détailler la réponse antivirale innée et adaptative (activation et effecteurs).

p.39

Réponse antivirale innée :

L'infection virale induit la production de protéines, l'interferon- α et l'interferon- β , capables d'interférer avec la réplication virale. Ceux-ci induisent le TLR3, qui va reconnaître l'ARN double brin, typique de certains virus. Le but est d'empêcher l'infection d'autres cellules par le virus après qu'il se soit multiplié dans une cellule.

Les interférons vont bloquer la réplication virale, augmenter l'expression du MHC de classe I et la présentation d'antigènes en surface des cellules, et activer les NK afin de tuer les cellules infectées.

Mécanisme :

La membrane de la cellule possède des récepteurs à cytokines. Ils sont constitués d'au moins deux chaînes. Des kinases « Janus » (JAKs) sont liées au domaine cytoplasmique. Lorsque une cytokine vient se lier, on observe une dimérisation du récepteur, liant ensemble les JAKs cytoplasmiques qui vont s'activer l'un l'autre et phosphoryler le récepteur. Il va y avoir un recrutement de facteurs de transcription (STATs) qui vont se lier aux récepteurs phosphorylés. Ces facteurs vont à leur tour être phosphorylés par les JAKs activés. Les facteurs de transcription phosphorylés forment des dimères qui vont se déplacer dans le noyau pour initier la transcription d'un nouveau gène.

Réponse antivirale adaptative :

Les T CD4 Th1 régulent l'immunité contre les pathogènes intracellulaires et certains pathogènes extracellulaires. Elles activent les macrophages et induisent les cellules B à produire « opsonizing? » anticorps.

Exemple : contre le pathogène Influenza virus. L'infection a lieu dans le cytosol. Les cellules T CD8 cytotoxiques vont reconnaître le complexe MHC de classe 1 sur les cellules infectées. L'action de cet effecteur va tuer la cellule infectée.

N°14

Détaillez le processus de phagocytose (activation, effecteurs).

Donnez 2 exemples de synergie entre la phagocytose et d'autres effecteurs de l'immunité.

Le processus de phagocytose prend place dans la réponse immunitaire innée, une fois que le pathogène a pénétré l'organisme, une fois qu'il est passé par delà la première barrière de protection que sont les épithéliums. Il s'agit de la capture spécifique de particules supérieures au μm .

Les 2 types de phagocytes circulants : les **neutrophiles PMN** et les **monocytes** sont des cellules sanguines qui seront recrutées au niveau des sites d'infection. Il y reconnaîtront et intégreront les pathogènes afin de les détruire à l'intérieur de leur cellule.

Une fois dans le tissu, les monocytes deviennent des **macrophages**. Ce sont eux qui pourront alors recruter les PMN de la circulation lorsqu'ils détecteront des pathogènes dans les tissus.

Recrutement :

Les neutrophiles PMN et monocytes migrent vers les sites d'infection extravasculaire en se liant aux molécules d'adhésion endothéliales et en réponse aux molécules chimiotactiques qui sont produites lors de la rencontre d'un macrophage déjà présent avec le pathogène.

Si un pathogène parvient à traverser un épithélium et donc à pénétrer dans le tissu sous-épithélial, les macrophages résidents le reconnaissent et vont alors produire des protéines solubles portant le nom de **cytokines**.

Deux de ces cytokines (qui portent les noms de TNF = facteur de nécrose des tumeurs et IL-1 = interleukine 1) vont agir sur l'endothélium des petits vaisseaux se trouvant au niveau du site d'infection.

Ces cytokines stimulent les cellules endothéliales afin qu'elles expriment rapidement des molécules d'adhésion portant le nom de **sélectines**. Les neutrophiles et monocytes circulants expriment à leur surface des hydrates de carbone (sucres) qui établiront des liaisons faibles avec ces sélectines endothéliales.

Les neutrophiles PMN sont alors fixés de faible façon à l'endothélium, le flux sanguin brise cette faible liaison qui pourra se reformer plus en aval... ce qui entraîne un mouvement de roulement « rolling » des leucocytes à la surface endothéliale.

Les leucocytes expriment aussi un autre ensemble de molécules d'adhésion : les **intégrines**. Cependant, ces dernières sont présentes dans un état de faible affinité sur les leucocytes inactivés.

Alors que ces derniers roulent sur l'endothélium, les macrophages tissulaires vont produire des **chimiokines** (cytokines chimiotactiques). Certaines de ces chimiokines vont se placer en surface luminale des cellules endothéliales. Par conséquent, elles seront présentées à une forte concentration aux leucocytes qui roulent sur cet endothélium.

Les chimiokines vont stimuler une augmentation rapide de l'affinité des intégrines des leucocytes pour leur ligand présents sur l'endothélium. Simultanément, TNF et IL-1 agiront sur l'endothélium pour stimuler cette expression de ligands d'intégrines.

La forte liaison des intégrines à leurs ligands interrompt le roulement des leucocytes sur l'endothélium.

Les chimiokines, via un gradient de concentration mis en place (il y a plus de chimiokines dans les tissus que dans la circulation), vont alors stimuler la diapédèse des ces leucocytes à travers la paroi de l'endothélium et les amener vers le site d'infection extravasculaire.

Résumé du recrutement :

Roulement des leucocytes assuré par les sélectines (faibles liaisons)



Adhésion forte assurée par les intégrine



Diapédèse assurée par les chimiokines

Reconnaissance :

Une fois dans les tissus, PMN et macrophages reconnaissent les pathogènes grâce à des récepteurs de surface qui sont spécifiques de structures conservées des ces pathogènes : **PAMPs** = Pathogen Associated Molecular Patterns.

- Récepteur de Mannose (pour les molécules mannosées de champignons, vers et bactéries)

- Récepteur du LPS (CD14)

Le LPS Lipopolysaccharide est le composant majeur de la paroi externe des bactéries Gram –

- TLR receptors (Tool like receptors)

Les différents TLR sont spécifiques des constituants des pathogènes (lipoprotéines, polysaccharides, flagelline, ADN...)

Phagocytose :

La reconnaissance des pathogènes par les PMN et les macrophages conduit à la phagocytose de ces pathogènes et à l'activation des phagocytes afin qu'ils les détruisent une fois qu'ils sont intégrés.

La phagocytose est un processus au cours duquel le phagocyte étend sa membrane plasmique autour du pathogène reconnu (→ « pseudopodes »). La membrane enrobe le pathogène puis elle se soude ; entraînant une internalisation de la particule dans une vésicule qui porte le nom de **phagosome**.

Ces phagosomes fusionnent ensuite avec des lysosomes pour former des **phagolysosomes**.

Ces phagolysosomes sont des structures complexes, comprenant un milieu interne très acide et oxydant ainsi que plusieurs enzymes qui vont détruire les composants pathogènes.

En même temps que le pathogène est lié aux récepteurs du phagocyte et est intégré ; ces récepteurs délivrent des signaux qui activent plusieurs de ces enzymes se trouvant dans les phagolysosomes :

- ❖ **ROS** → augmentation de la consommation d'oxygène (respiratory burst)
 - NADPH oxydase qui convertit les molécules d'oxygène en anion superoxyde O_2^-
 - Superoxyde dismutase qui convertit cet anion superoxyde en peroxyde d'oxygène H_2O_2
 - Peroxydase enzyme qui convertit H_2O_2 en radicaux libres

- ❖ **NO synthase** qui catalyse la conversion d'arginine en NO qui est une substance bactéricide.

Toutes les substances qui vont détruire les pathogènes sont donc produites principalement par les lysosomes et les phagolysosomes.

Elles agissent dans les phagolysosomes et ne lèsent pas les phagocytes.

Exemples de synergie avec d'autres effecteurs de l'immunité :

→ Les phagocytes (macrophages et PMN) expriment également des récepteurs pour les produits d'activation du complément et pour les anticorps. Ces récepteurs vont fixer avec avidité les pathogènes qui seront donc recouverts par des protéines du complément ou par des anticorps (AC dans la cas uniquement de l'immunité adaptative).

Ce processus d'enrobage des pathogènes pour une reconnaissance efficace par les phagocytes porte le nom **d'opsonisation**.

→ Les macrophages font partie des APC (**Antigen Presenting Cell**) ; ce sont eux qui permettent l'activation des lymphocytes (B ou T suivant le MHC qu'ils présentent).

Dès qu'ils ont phagocyté des particules infectieuses, les macrophages délivrent un signal co-stimulateur au lymphocyte T naïf, ce qui lui permet de devenir actif et de proliférer.

15. Discuter du rôle des phosphorylations sur tyrosine dans l'activation des lymphocytes (p 77-80)

Les TCR et BCR (schéma p.77) possèdent des protéines accessoires invariantes assurant la transduction et la transmission du signal. Cependant, on a découvert les ITAMS, séquence intracytoplasmique, sans lesquels il n'y aurait pas transduction du signal.

Ces ITAMs sont constitués de 2 résidus tyrosine séparé par 9 à 12 acides aminés.

Son rôle est de lancer la cascade de phosphorylation. Pour le BCR, le ligand va se lier aux récepteurs en entraînant la dimérisation de ces récepteurs. Ceux-ci vont se réticuler et la densité locale des enzymes va augmenter. Cela favorise la phosphorylation de nouveaux ITAMs. De nouvelles enzymes de la famille des SRC vont arriver, BIK, Fy et Lyn, ce qui induit la cascade de phosphorylation et induit le signal cellulaire vers le noyau. (schéma p.78)

Pour les TCR, le schéma général est conservé. Seuls les enzymes recrutés diffèrent, dans ce cas-ci, ZAP 70. Il est à noter que plus une cascade est compliquée et plus facilement on peut la réguler. Il faut donc activer les lymphocytes au bon moment et pas trop longtemps.

Enfin, une fois l'information arrivée au noyau, nous allons avoir transcription de 3 facteurs : AP1, NFkB et NFAT. (schéma p.79)

Il existe 2 domaines chez les enzymes de la famille des SRC : SH2 et SH3. SH2 lie l'ITAM phosphorylé tandis que SH3 lie une séquence riche en proline.

En fonction de l'endroit où cette enzyme est phosphorylée, elle va être activée ou inhibée (schéma p.79). L'intérêt est d'augmenter ou de diminuer la sensibilité du récepteur. Par exemple, chez les cellules T mémoire, cette modulation de la sensibilité permet d'abaisser le seuil d'activation et ainsi permettre à ces cellules d'être activée plus rapidement.

16. Expliquez les principales différences entre les récepteurs antigéniques de l'immunité adaptatives et les récepteurs de l'immunité innée détectant la présence de pathogènes. Expliquez (avec des exemples) l'origine de chacun de ces types de récepteurs. Expliquez les coopérations existantes entre ces deux types de reconnaissance.

	Immunité innée	Immunité adaptative
Récepteurs	Encodé par la lignée germinale	Encodé par des gènes produit par recombinaison somatique de segments de gène
	Diversité limitée	Grande diversité
	Toll-like receptor (TLR)	TCR
	N-formyl methionyl receptor Mannose receptor	BCR
Spécificité	Reconnaissance spécifique de structures conservées des pathogènes (PAMPs)	Récepteur spécifique (unique) : Reconnaissance de détails structuraux de molécules pathogéniques (antigènes)
	Le même récepteur peut reconnaître différents pathogènes	Différents anticorps reconnaissant différents microbes (spécificité)
Distribution des récepteurs	Non clonal : Récepteurs identiques sur toutes les cellules de la même lignée	Clones de lymphocytes avec des spécificités distinctes expriment différents récepteurs
Effecteurs	Complément	Lymphocytes B
	Macrophages	Lymphocytes T
	Natural Killer	
	Polymorphonucléaires	
	IFN	

Coopération entre ces deux types de reconnaissance : figure p. 16 « The kinetics of the immune response ».

17) Expliquer l'impact (chez la souris) des déficiences génétiques suivantes : déficience RAG, mutation nude, déficience en MHC-1, déficience MHC-2, déficience TAP, déficience en foxp3, déficience AIRE, déficience IL-4, déficience IL-2, déficience en MyD88.

a) déficience RAG :

Le complexe enzymatique VDJ recombinase n'est pas fonctionnel : il n'y a donc pas de réarrangement des séquences qui interviennent dans la synthèse des récepteurs TCR et BCR. Il n'est plus possible de diversifier les récepteurs : il n'y a plus d'immunité adaptative (p.52).

b) nude mice :

caractérisée par une déficience en cellules stromales thymiques. Les cellules T produites dans la moelle ne pourront pas subir de sélection et sont éliminées. Les souris qui n'ont pas de cellules T ne développent pas d'immunité adaptative. Les souris atteintes de cette déficience ne présentent pas de poils.

c) déficience MHC-1 :

L'activation des cellules TCD8 est impossible : il n'y a pas d'immunité adaptative.

d) déficience MHC-2 :

pas d'activation des cellules TCD4 et donc pas d'activation des cellules B, TCD8,...

e) déficience TAP :

La dégradation proteosomale d'une protéine libère des peptides qui sont par après véhiculés vers le réticulum endoplasmique grâce à la protéine TAP. Dans le RE, le MHC est assemblé progressivement : nous avons toute une série de molécules qui servent de chaperonnes. Mais le MHC ne peut être stabilisé et exprimé en membrane que si il est lié au peptide amené par TAP. Si TAP est absent le MHC-1 ne sera jamais exprimé en membrane : le peptide nécessaire à sa stabilisation n'est pas présent et il est alors dégradé. Les cellules TCD8 ne pourront jamais être activées : pas d'immunité adaptative anti-virale.

f) déficience foxp3 = scurfy mice

La sélection des cellules T régulatrices CD4 CD25 n'est pas possible. Elles sont éliminées : il n'y a pas de seuil de déclenchement de la réponse adaptative. Les souris présentent d'importantes pathologies auto-immunes.

g) déficience AIRE

AIRE est un facteur de transcription nécessaire à la tolérance centrale et qui permet l'expression des antigènes tissu spécifique (foie, pancréas,...) dans le thymus et la moelle. Les lymphocytes T supportent donc ces antigènes et évite le développement de maladie auto-immune. Une déficience AIRE déclenche le développement de ces maladies et se caractérise par une destruction des tissus endocrines.

h) déficience IL-4

Pas de transformation des cellules TCD4 en Th2 : pas de réponse anti-helminthe et accessoirement pas de switch IgE

i) déficience IL-12

Pas de transformation en Th1 : pas de réponses anti-virale, anti-bactérienne, anti-parasite

j) déficience MyD88

Le facteur de transcription MyD88 est nécessaire à la sécrétion de l'IL-12 : pas de réponse Th1.
Les TLR interagissent avec le MyD88 et donnent un signal IL-12.

18. Expliquez l'organisation générale du système immunitaire. Expliquez brièvement le déroulement type d'une réponse antivirale et d'une réponse anti-helminthe.

La réponse immune naît de l'interaction des éléments du SI à un niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire. Seule la vision globale du système permet de comprendre son fonctionnement. (p.3) La principale fonction du SI consiste à empêcher les microorganismes de nous envahir. Le SI n'est donc pas localisé et chaque organe ou tissu de notre organisme comprend de multiples défenses immunologiques. On distingue cependant des organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions lymphatiques, ...) spécialisés dans la production ou le développement des cellules du SI. (p.11) Les microorganismes pathogènes sont nombreux et excessivement variables dans leur nature et leur stratégie d'invasion. (p.12) De plus, leur pathogénicité dépend fortement de l'état physiologique de l'organisme infecté. L'élimination de chaque pathogène requiert une stratégie particulière et donc des

cellules ou molécules effectrices spécialisées. Par conséquent, le SI doit disposer de mécanismes permettant d'identifier précisément la nature d'un pathogène et de systèmes régulateurs sélectionnant les mécanismes effecteurs adaptés. (p.13) De plus, une réponse immunitaire trop importante ou trop prolongée peut être très destructrice pour l'hôte (pouvant même mener à la mort). Elle doit donc être finement régulée (par des cellules régulatrices). (p.14)

Les microorganismes évoluent à une vitesse très supérieure à la notre. Par conséquent, le SI ne peut pas être uniquement basé sur des mécanismes acquis au cours de l'évolution (immunité innée, voir p. 15). Il doit disposer d'une capacité à apprendre au contact des pathogènes (immunité adaptative, voir p.15). De plus, cela permet à un individu qui a survécu à une première infection d'être (généralement) beaucoup plus résistant à une seconde infection (principe de la vaccination). (p.14)

Le SI doit également être capable de discriminer entre le soi et le non-soi (au niveau cellulaire et moléculaire) pour ne pas produire des réactions auto-immunes. Cet apprentissage est bien sur dynamique car cela évolue au cours de l'existence d'un individu. Le SI peut donc commettre des erreurs mais pour compenser, il existe une variation individuelle importante (d'origine génétique, hormonale, ...) de la réponse immunitaire, ce qui permet à l'espèce de survivre. (p.14)

Organisation générale du SI : réponse innée et réponse adaptative

- ***Réponse innée*** : mécanismes de protection passive (épithéliums, pH, enzymes, flore digestive), cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles), complément, réponse inflammatoire, cellules mastocytaires, IFN, NK (voir p.17 à 43)
- ***Réponse adaptative*** : lymphocytes (voir question 9)

L'immunité innée et l'immunité adaptative sont donc toutes deux nécessaires à la survie de l'organisme, elles travaillent en étroite collaboration. Le contrôle de la croissance d'un pathogène nécessite le choix des effecteurs appropriés. Les pathogènes extracellulaires et intracellulaires nécessitent des ensembles d'effecteurs immunologiques distincts.

La régulation de ces ensembles complexes d'effecteurs est réalisée par les cellules TCD4. En effet, après leur activation dans les ganglions lymphatiques (principalement), les cellules TCD4 peuvent se différencier en deux sous-classes différentes de cellules régulatrices :

- Les cellules TCD4 Th1 qui régulent l'immunité contre les pathogènes intracellulaires et certains pathogènes extracellulaires → réponse antivirale
- Les cellules TCD4 Th2 qui régulent l'immunité contre les pathogènes extracellulaires → réponse anti-helminthe

(p.102-103)

La régulation de cette différenciation est assez complexe et encore mal comprise car de nombreux facteurs entre en jeu et il y a peu de subventions car les pays les plus développés (et donc les plus riches) sont les moins parasités. Les principaux facteurs identifiés sont IL-4 et IL-12. L'IL-12 est produite par les macrophages et les cellules dendritiques activés via les TLRs. Presque tous les TLRs induisent la production d'IL-12 (et donc l'activation des cellules Th1) car ils reconnaissent de nombreux composants viraux et bactériens. Ces TLRs interagissent avec une protéine adaptatrice nommée MyD88. Il a été prouvé expérimentalement que cette protéine est indispensable à la sécrétion

d'IL-12 (tests sur souris déficientes en MyD88). IL-12 peut également induire la production d'IFN- γ par les NK, ce qui renforce encore le signal. L'origine de l'IL-4 est moins claire, certains mastocytes la produisent. (p.106) En se liant à leurs récepteurs respectifs, ils induisent la phosphorylation de STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription) qui activent des gènes distincts induisant respectivement l'expression des gènes Th1 ou Th2. (p.108)

La différenciation des cellules TCD4 est très importante car c'est cette étape qui détermine la spécificité du SI aux pathogènes. En effet, même si le SI est « complet » mais qu'il fait une erreur dans le choix de la réponse immunitaire, l'organisme n'est pas adapté pour éliminer le pathogène et il y a alors une plus forte mortalité. La réponse immunitaire mise en place renseigne ainsi sur la nature du pathogène.

Réponse antivirale (Th1) → activation des macrophages = IMMUNITE CELLULAIRE (p.104)

Les cellules Th1 activées produisent un ensemble de molécules qui agissent sur le SI pour l'activer :

- IFN- γ active les macrophages et induit la production d'IgG (par les cellules B) favorisant l'opsonisation par leur liaison au complément et la phagocytose
- TNF- β et FasL induisent l'apoptose des cellules qui libèrent alors les bactéries qui seront ensuite détruites par les macrophages
- IL-2 active les cellules TCD8 cytotoxiques (induction de leur prolifération, ce qui augmente le nombre de cellules effectrices)
- IL-3 et GM-CSF induisent la différenciation des macrophages dans la moelle osseuse
- TNF- α et TNF- β activent les endothéliums qui induisent la diapédèse des macrophages, des neutrophiles, ...
- CCL2 induit le recrutement des macrophages au site d'infection

L'une des conséquences courante de la réponse Th1 est la formation d'un granulome. Le granulome résulte de la résistance des bactéries aux mécanismes bactéricides (NO, H₂O₂) des macrophages activés par IFN- γ des Th1. Les macrophages infectés fusionnent et forment un ensemble de cellules multi-nucléées entourées de cellules TCD4 Th1. Généralement, le centre du granulome fini par nécrosé suite au manque d'approvisionnement en nutriments et à l'activité bactéricide des macrophages. Le granulome permet de contenir mécaniquement les bactéries (asphyxie du pathogène) et d'empêcher leur dissémination. Dans certains cas, cependant, les bactéries peuvent survivre durant de longues périodes dans ces structures. L'augmentation du nombre de bactéries peut faire exploser le granulome et donner lieu à un deuxième ou un troisième pic d'infection (réponse immunitaire systémique).

Réponse anti-helminthe (Th2) → activation des cellules B = IMMUNITE HUMORALE (p.105)

Les cellules Th2 activées produisent un ensemble de molécules qui agissent sur le SI pour l'activer :

- IL-4 induit la production d'IgE (par les cellules B) favorisant la dégranulation des mastocytes par leur liaison à ces cellules
- IL-5 active les éosinophiles

Les mastocytes et les éosinophiles produisent des composés toxiques pour les helminthes. De plus, leur activation renforce la production d'IL-4 et d'IL-5 par les cellules Th2, ce qui permet d'amplifier la réponse immunitaire.

La réponse Th1 et Th2 impliquent donc toutes les deux la production d'Ig par des cellules B. Mais attention, ces cellules ont des isotypes différents en fonction de la réponse immunitaire. En effet, la production d'IL distinctes oriente le switch isotypique des cellules B. (p.105)

Les réponses Th1 et Th2 sont mutuellement exclusives, il n'y a pas de coexistence des deux réponses car c'est inutile, leur cible étant très différente. En fait, elles s'inhibent l'une et l'autre : l'IFN- γ produit par les cellules Th1 inhibe les cellules Th2 alors que l'IL-4 produit par les cellules Th2 inhibe les cellules Th1. (p.107) Ces cytokines sont donc produites localement, dans des compartiments cellulaires bien précis, mais lors d'une réponse immunitaire systémique, il peut y avoir une production généralisée et chronique de ces cytokines. Si les deux types de réponse sont en présence, elles peuvent s'inhiber l'une et l'autre et produire de graves problèmes (ex. : le virus HIV infecte plus facilement une population infectée par les helminthes) (p.108)

19) Expliquer la « restriction MHC » (implications vaccins, allergies ???), l'intérêt du système MHC-I et MHC-II, CDI, les réactions allogéniques et xénogéniques. Pourquoi les MHC présentent ils une forte variabilité allélique et les CDI non ?

Restriction MHC : les cellules T ne reconnaissent que les Ag liés au MHC. Chaque MHC a une variation qui fait qu'il n'accepte que certains peptides.

Au niveau des vaccins : la cellule B reconnaît un morceau du pathogène, présente tous les fragments à la cellule T, le fragment reconnu par T n'est pas nécessairement le même que celui reconnu par B.

Les vaccins doivent être de composition complexe car plus on met d'Ag, plus il y a de chance qu'ils fassent partie de l'ensemble reconnu par un individu.

Une faible dose d'Ag ne fonctionne pas car pas assez de présentation MHC.

Une dose trop forte d'Ag ne fonctionne pas non plus car saturation et réaction allergique.

Au niveau des allergies (Chap 16)

Allergie = réaction d'hypersensibilité de type I.

Immune reactant : IgE

Antigen : soluble antigen

Effector mechanism : mast cell activation

La réaction allergique est une réaction induite par les cellules T CD4 de type Th2.

Des facteurs environnementaux et génétiques contribuent au développement des allergies.

Parmi les facteurs génétiques (p29), les gènes du MHC II donnent lieu à des variants structuraux, et il peut y avoir une présentation accrue de peptides dérivés d'allergènes.

Réactions allogéniques et xénogéniques (Chap17)

Réaction allogénique = introduction d'un nouvel allèle MHC (même espèce) suite à une greffe = forte réaction immunitaire, 1 à 10% des cellules T reconnaissent les MHC étrangers associés aux peptides du soi. Allo MHC : grand nbre de TCR.

Xéno MHC : pas de reconnaissance du MHC.

(Voir p 33, 34)

MHC-I, MHC-II, CD1(chap 5)

MHC-I : pour patho cytosolique, exprimé par toutes les cells de l'organisme.

MHC-II : pour patho vésiculaire, exprimé par les cells de l'immunité.

Deux voies de présentation différentes + cross présentation.

CD1 : pour la présentation des lipides et des lipoprotéines.

question 20(CH15, page 1 à 23):

la tolérance au soi est importante pour éviter de développer des réactions auto-immun

d'un autre côté, les réactions auto-immun sont le prix à payer pour l'existence d'un système immunitaire adaptatif. Le système adaptatif est nécessaire à la survie de l'individu. Les déficiences génétiques affectant le système adaptatif (RAG mice et nude mice) le démontrent clairement.

Comme les réactions auto-immun sont dépendantes du système immun adaptatif, il n'est pas surprenant que ces réactions présentent la même organisation et la même spécificité que celle dirigées contre les patho lors d'une réponse adaptative classique. Elles sont donc dépendantes des CT et CB

Rmq: de multiples verrous visent à empêcher l'activation des lympho spécifiques du soi. Chaque verrou est en soi insuffisant mais leur action conjointe permet de contrôler l'essentiel des réactions auto-immunitaires.

Description des mécanismes:

la tolérance au soi se divise en 2 parties: centrale et périphérique

A) la tolérance centrale

déletion des lympho B et T auto-réactifs dans le thymus et dans la moëlle

c'est le premier et le plus important mécanisme du maintien de la tolérance au soi.

Les lympho sont éliminés par l'induction d'apoptose.

Dans ces zones là, il y a très peu d'infection et se trouvent seulement quelques AG du soi. Les lympho qui reconnaissent le soi là-bas sont éliminés.

Or, les lympho se baladent et ramènent ges AG du soi((foie, pancrès etc...)

solution?

Il semble qu'un type particulier de CD soient capable d'exprimer des AG atypiques dans le thymus et la moëlle (ceux de la rétine ou des ovaires) , les lypho supportent ces AG .

Le facteur de transcription AIRE(auto immun regulator) est nécessaire à ce phénomène.

Un déficience en AIRE donne lieu à l'APECED qui donne lieu à la destruction de nombreux tissus endocrines.

Il est cependant impossible d'éliminer totalement les lympho reconnaissant les AG du soi. Car la sélection positive du thymus s'y oppose.

Sélection positive= les lypho doivent pouvoir reconnaître le MHC du soi

donc l'interaction du TCR avec MHC/self peptide est nécessaire à la survie.

Sélection négative= élimination du répertoire reconnaissant le soi par apoptose

donc compromis

conséquence: le répertoire des CT est constitué de Cellules ayant un faible affinité pour le soi.

B) la tolérance périphérique

la déletion des lympho immatures par la tolérance centrale est insuffisante à prévenir le développement des réactions auto-immun. Il faut d'autres mécanismes agissant sur les lympho matures. C'est la tolérance périphérique via

CT régulatrices

signaux costimulateurs

apoptose des effecteurs

1) cellule T régulatrices (CD4-CD25)

ces cellules expriment constitutivement le récepteur à haute affinité pour l'IL2 (CD25)

les cellules régulatrices possèdent une activité suppressive et sont produites par le thymus. Elles acquièrent leurs propriétés suite à une stimulation modérée mais de longue durée de leur TCR (mécanisme peu clair)

la sélection de ces cellules fait intervenir le TF : FoxP3

ces cellules sont « dominantes » car si on les injecte dans un animal développant une réponse immunitaire, il y a inhibition de la réaction.

Mécanisme d'action?

Il y a libération de cytokines (IL-10 et TGF- β) qui inhibent la prolifération des CT et diminuent la capacité des CD4 à produire de l'IL-12

ou par contact membranaire (mécanisme inconnu)

les cellules régulatrices établissent un seuil sous lequel la réponse immunitaire est bloquée. Si l'infection est suffisamment forte, le nombre de cellules CD4 normales sera plus élevé que le nombre de cellules CD4 régulatrices. Le seuil pourra être dépassé et la réaction immunitaire activée.

2) activation en absence de signaux costimulateurs

l'activation des CD4 nécessite un signal costimulateur pour être effective. Ce signal est délivré que lors d'une forte inflammation ou lors de la détection de structures typiquement microbiennes.

En absence de ce signal, les CD4 entrent dans un état d'anergie c'est-à-dire un état réfractaire à toute autre stimulation.

Rmq: l'infection en induisant l'expression de signaux costimulateurs sur les APC peut également contrarier ce mécanisme de maintien de la tolérance du soi.

3) élimination des lymphocytes effecteurs:

les lymphocytes T et B sont massivement éliminés par apoptose dans les tissus lymphoïdes périphériques et les sites d'inflammation. Ce mécanisme est encore mal compris. Il implique les récepteurs Fas/FasL

l'élimination des cellules effectrices est l'ultime sécurité réduisant le développement des réactions auto-immunes.

REMARQUE:

schéma page 21, 2è syll)

amplification

une faible réaction immunitaire dirigée contre un self AG peut induire une augmentation de la concentration de cet AG et conduire à l'amplification de la réponse auto-immun.

Épitope spreading:

les TCD4 spécifiques d'une protéine faisant partie d'un complexe peuvent activer les CB spécifiques d'autres AG du complexe. Ceci peut transformer une réaction auto-immun dirigée contre un seul épitope en réaction auto-immun dirigée contre de nombreux AG distincts (application du concept haptène/carrier)

L'infection peut altérer la tolérance au soi:

les lympho disposant d'une faible réactivité au soi sont conservés et peuvent être activés par plusieurs voies lors d'une infection:

en général l'infection active les lympho autoréactif en induisant la présence d'un signal costimulateur ou en modifiant la forme de l'AG

exemple:

disruption des cellules ou de la barrière tissulaire de l'épithélium

infection des APC

liaison du pathogène à une protéine du soi

les AG du patho ont une ressemblance à des AG du soi.

Les superantigènes

cas particulier: sympathetic ophthalmia

il existe dans l'organisme des sites immunologiques privilégiés. Les AG présents dans ces sites ont peu d'accès aux ganglions lymphatiques et les lympho naïfs circulant sont exclus de ces sites.

Un infection peut détruire l'intégrité de ces sites et permettre l'échappement d'AG qui vont être présentés dans les ganglions aux CT naïves. Donc CT activées et recrutement d'autres CT dans l'oeil et rep immun contre le soi.

21. Expliquer la réponse innée inflammatoire. Détaillez les différentes phases et les mécanismes effecteurs. Expliquer son impact sur la réponse adaptative.

Page 30 → 36 (syllabus 1)

La réponse innée est :

- Non spécifique
- Préexistante
- Activée directement par le pathogène
- Pas de latence
- Pas de mémoire à long terme
- + effecteurs : compléments, macrophages, neutrophiles, NK (les récepteurs sont spécifiques aux classes pathogènes)

L'**inflammation** est une réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression.

L'inflammation **n'est pas un synonyme d'infection** mais l'infection peut-être cause d'inflammation.

Inflammation : - **Rougeur**

- **Chaleur**
- **Douleur**
- **Gonflement**

Elle est déclenchée par les macrophages activés, la cascade du complément, la destruction des tissus, ...

3 fonctions principales :

1. accroître le nombre d'effecteur, là où elle en a besoin (cellules, molécules) ex : molécules solubles : cytokinine, chemokine.
2. barrière physique (limiter passage vers le sang) : cascade de coagulation
3. favoriser la réparation tissulaire (non immunologique)

L'inflammation se fait généralement par destruction de tissus (origine infectieuse ou mécanique) c'est-à-dire lésion des endothéliums.

Ceci induit :

1. l'agglutination des plaquettes, thrombocytes, au contact des fibres de collagènes misent à nu, formation du bouchon thrombocytaire.
2. les plaquettes libèrent de la sérotonine qui induit une vasoconstriction locale
3. la cascade de coagulation aboutissant à l'activation de la prothrombine en thrombine qui transforme fibrinogène en fibrine. La fibrine va consolider le bouchon thrombocytaire.

4. le système de kinines : la bradykinin augmente la perméabilité vasculaire et induit un influx de protéine plasmique. (diminution diamètre vaisseaux, augmentation perméabilité)

Thrombine → activation des plaquettes (réparation tissulaire et activité inflammation) / perméabilité vasculaire / rôle chemotactique pour les monocytes, mitogéniques pour lymphocytes (prolifération lymphotique augmente)

1) Extravasation des neutrophiles et monocytes

= passage des cellules effectrices des vaisseaux sanguins(VS) aux tissus

Quand un macrophage tissulaire détecte pathogène → libération de signalisateur : cytokine et leukocyte

La détection d'un pathogène par les macrophages tissulaires se traduit par la sécrétion de cytokines et chemokines qui induisent la modification des endothéliums et des VS.

(1° cellules : neutrophiles et 2° cellules : monocytes différenciés en macrophages tissulaires)

L' endothélium expriment des molécules d'adhésion (tels que E-selectin qui fixe les résidus sucrés à la surface des cellules) et induit la fixation des monocytes a l'endothélium.

1° phase : rolling adhesion= roulement et ralentissement (interaction faible) **E-selectin (initiation adhésion, lie toutes à des sucres)**

2° phase : Tight binding= adhésion forte (liaison plus forte) **ICAM-1 (exprimé par l'endothélium) + intégrins exprimé par macrophage**

3° phase : Diapédèse= traversée de l'endothélium

4° phase : migration (une fois dans le tissu, elle peut trouver sa cible grâce à un gradient chimique (chemokine)) Monocytes détectent chemokines et migrent vers le site d'infection.

2) La chemotaxie

= mouvement dirigé d'une cellule le long d'un gradient chimique

Chemokines : famille de cytokines spécialisée dans la chemotaxie

Elles sont toutes structurées et liées. La distribution des récepteurs n'est pas aléatoire, il y a des taxes de cellule, des systèmes d'adressage. Souvent ce système est couplés a des protéines G et parfois à tyrosine kinase.

En fonction de l'inflammation, les chemokines sont différentes.

3) L'inflammation systémique

= généralisation de l'inflammation à tout le corps ; les médiateurs sont déversés dans toute la circulation sanguine. (inflammation locale : utile pour contrôler la multiplication d'un pathogène sur un tissu local)

Les macrophages recrutés au site d'infection produisent IL-1/ IL-6/ TNF-a (triade inflammatoire): large spectre d'activité coordonnant la réponse globale du corps à l'infection.

- **Foie** : production de protéine nécessaire au SI → activation complément et opsonisation
- **Moelle osseuse** : augmentation mobilisation neutrophile → phagocytose
- **Hypothalamus** : augmentation température → fièvre + diminue répllication bactéries et virus, augmenter réponse immunitaire spécifique
- **Graisses, muscles** : mobilisation protéines et énergie pour permettre augmentation température → fièvre + diminue répllication bactéries et virus, augmenter réponse immunitaire spécifique

Conséquence + : Mobiliser toutes les ressources de l'organisme

Conséquence - : risque de coagulation intravasculaire disséminée → loin du lieu d'agression des organes richement irrigués, bcp de capillaires risquent de ne plus fonctionner si cet état ce prolonge → destruction tissus

Une bonne réponse immunitaire n'est jamais trop forte et ne dure pas trop longtemps.

Réponse adaptative plus efficace à haute température car croissance de certain pathogène est diminuée.

Impact sur la réponse adaptative : les TNF- α stimule la migration des cellules D \rightarrow ganglions \rightarrow déclenche réponse système immunitaire cellules B et T puis Ac et cellules T effectrices collabore avec SI innée pour détruire le pathogène (schéma page 102)

22) Expliquer le principe de vaccination (origine, intérêt, principe de base, composition générale) et expliquer les éléments du système immunitaire impliqué dans le développement d'une mémoire immunitaire humorale.

p. 8-15

La vaccination repose sur la capacité de l'immunité adaptative à développer une mémoire immunologique.

Les premiers vaccins ont utilisés des souches atténuées pour induire une protection. Mais ces souches peuvent néanmoins être fatale à des individus immunodéprimés. La recherche s'oriente donc vers l'utilisation de pathogène mort ou de vaccin recombinant.

Il n'existe pas de vaccins efficace contre de très nombreux pathogènes comme la malaria, la tuberculose, les maladies respiratoires et le HIV/AIDS.

Les différents types de vaccins:

1) Vaccin vivant atténué:

Dans le cas des pathogènes intracellulaires, un vaccin vivant induit une meilleure immunité. La multiplication naturelle du pathogène à l'intérieur de la cellule hôte permet à ses antigènes d'accéder plus facilement à la voie de présentation MHC-I et donc d'induire plus efficacement une réponse T CD8 cytotoxique.

Le développement (empirique) d'un vaccin atténué contre un virus implique traditionnellement la culture du virus sur des cellules d'une espèce différente (le singe par ex.), le virus sélectionné sur ces cellules est généralement un mutant moins virulent pour l'espèce initiale (l'homme).

Une solution au problème consiste à manipuler génétiquement le virus pour lui faire perdre définitivement sa virulence. Ceci n'est possible que si le pathogène (génome, cycle infectieux) est très bien connu.

Avantages: Les informations fournies au système immunitaire sont complètes (tous les antigènes présents, cycle infectieux naturel, localisation physiologie du pathogène, persistance des antigènes, induction d'une réponse inflammatoire).

Problèmes: Le pathogène atténué peut retrouver sa virulence. Les individus immunodéprimés (SIDA, femme enceinte, jeunes enfants, greffés) présentent une sensibilité accrue à l'infection.

2) Vaccin mort (ou inactivé) (MOINS EFFICACES):

Avantages: Facile à réaliser. Pas de problème de virulence. On conserve l'ensemble des antigènes.

Problèmes: Perte de nombreuses informations: cycle infectieux naturel, localisation physiologique du pathogène, persistance des antigènes. Doit généralement être administré à haute dose. Présente souvent une certaine toxicité et induit souvent une réponse inflammatoire locale importante.

3) Vaccin sous-unitaire (utilisé aujourd'hui):

Il utilise des protéines, des polysaccharides ou des exotoxines.

Avantages: Aucun danger (en principe).

Problèmes: Nombreux

- Nécessite une parfaite connaissance du pathogène pour sélectionner les antigènes capables d'induire une protection immunologique dans l'ensemble de la population cible.
- Peu ou pas de réponse inflammatoire. Faible activation des APC. Nécessite un **ADJUVANT**.

Explications adjuvant : Les antigènes de pathogènes purifiés sont généralement faiblement immunogène.

Il convient donc de les associer avec un adjuvant (= toute substance augmentant l'immunogénicité d'un antigène).

Il existe très peu d'adjuvant utilisable sans risque chez l'humain, le principal est l'Alum (sel d'aluminium). On sait depuis peu que le rôle des adjuvants est d'induire l'expression de signaux costimulateurs chez les APC, principalement les cellules dendritiques. Objectif des recherches actuelles: éliminer les effets toxiques des adjuvants dérivés de composants provenant de pathogènes. Mais cela reste difficile car ces propriétés sont fortement liées.

- Pas toujours de nature protéique. Peu nécessiter une **PROTEINE CARRIER**.

Explications protéine carrier : La plupart des vaccins, même contre un pathogène intracellulaire, nécessitent la production d'anticorps neutralisant pour être protecteur.

La paroi de nombreux pathogène ne comprend souvent pas de protéines mais principalement des sucres. Ces sucres sont parfois des antigènes TI 1. Ils peuvent donc induire une réponse immune en absence de cellules T CD4 chez l'adulte.

Cependant, ces antigènes peuvent également être de type TD. De plus, le système immunitaire du nouveau né ou du jeune enfant n'est pas capable de réaction humorale TI. En conséquence, un grand nombre de vaccins pour l'adulte et pratiquement tous les vaccins destiné aux jeunes enfants doivent donc associé les antigènes de la paroi du pathogène à des protéines carriers présentables aux cellules T CD4.

- Perte des informations fournies par le cycle infectieux (localisation physiologique du pathogène). Peu nécessiter un ciblage en intracellulaire (**DNA VACCINATION, ISCOMs**) pour l'induction de TCD8.

Explications ISCOMs (Immune Stimulatory COMplexs) : l'antigène est associé à un carrier lipidique permettant la pénétration de l'antigène dans le cytosol de la cellule. L'antigène va dans le réticulum endoplasmique et le complexe MHC de classe I peut être reconnu par les cellules T CD8.

Explications DNA vaccination : un plasmide contenant les gènes des antigènes du pathogène est injecté en intramusculaire.

N° 23

Expliquer les différentes raisons pour lesquelles un individu peut ne pas développer une réponse immunitaire adaptative humorale contre un épitope antigénique donné.

L'**épitope** est la partie de l'antigène qui est reconnue par les anticorps.

On considère 2 cas où un épitope donné ne sera pas reconnu par les anticorps :

❖ **Sélection positive = apprentissage de la reconnaissance MHC du Soi**

Il s'agit du processus par lequel les lymphocytes T en développement dans le thymus et qui se lient aux molécules du MHC du Soi, échappent à la mort cellulaire programmée. Tandis que les lymphocytes en développement dans le thymus mais qui ne reconnaissent pas les MHC du Soi meurent.

❖ **Sélection négative = élimination du répertoire de lymphocytes reconnaissant le Soi**

C'est le processus par lequel les lymphocytes en développement qui expriment des récepteurs d'AG spécifiques pour les AG du Soi sont éliminés afin de contribuer au maintien de la tolérance au Soi.

24. *Expliquez pourquoi l'initiation d'une réponse adaptative nécessite le dépassement par l'infection d'un certain seuil. Comparez à la réponse innée.*

Les cellules de l'immunité adaptative, malgré leur sélection négative, restent légèrement tolérantes aux antigènes du soi afin d'éviter qu'une réaction auto-immune ne soit déclenchée. Il faut donc une certaine concentration d'antigènes provenant d'un pathogène pour dépasser le seuil de stimulation du système immunitaire adaptatif. Ce seuil étant installé par les cellules T suppressives.

Au niveau du système inné, les récepteurs ne reconnaissent que des caractéristiques absentes chez l'hôte, ce sont les PAMPs (Pathogen Associated Molecules Patterns). Enfin, cette réponse contrôle juste le pathogène ; elle ne le tue pas car il faut attendre que la réponse adaptative se mette en marche.

Compléments : Sélection des cellules du système immunitaire inné.

Faites attention à cette question, l'auteur n'est pas sûr ???

25. **Expliquez pourquoi un vaccin vivant est plus efficace qu'un vaccin mort ou recombinant.**

	Vaccin vivant atténué	Vaccin mort	Vaccin recombinant (ou sous-unitaire) (protéines ; polysaccharides ; exotoxines)
Avantages	- Info fournies au syst. imm. sont complètes (<i>tous les antigènes présents, cycle infectieux naturel, localisation physiologique du pathogène, persistance des antigènes, induction d'une réponse inflammatoire</i>).	- Facile à réaliser - Pas de virulence - Conservation de l'ensemble des antigènes	En principe aucun danger.
Problèmes	- Pathogène atténué peut retrouver sa virulence (via mutation) (manipulation génétique du virus pour lui faire perdre définitivement sa virulence mais cela implique une très bonne connaissance du pathogène). - Individus immunodéprimés présentent une sensibilité accrue à l'infection. On ne peut donc plus utiliser les vaccin vivant dans tous les cas car risques ↑	- Pertes de nombreuses info - Administration à haute dose. - Présente une certaine toxicité. - Induction d'une réponse inflammatoire locale importante.	- Nécessite une parfaite connaissance du pathogène. - Peu ou pas de réponse inflammatoire → nécessite un adjuvant. - Peut nécessiter une protéine carrier. - Pertes d'info fournies par le cycle infectieux. - Peut nécessiter un ciblage en intracellulaire pour l'induction de T CD8.
Dans le cas de pathogènes intracellulaires, un vaccin vivant induit une meilleure immunité : la multiplication du pathogène à l'intérieur de la cellule hôte permet à ses antigènes d'accéder plus facilement à la voie de présentation MHC-I et donc d'induire plus efficacement une réponse T CD8 cytotoxique.			

26. Quel est la fonction des hypermutations somatiques. Décrivez en détail les structures qui permettent leur sélection.

Troisième niveau de diversité des récepteurs, l'hypermutation est typique des cellules B. Quand les cellules B matures reconnaissent leur antigènes, elles sont activées : elles subissent immédiatement des hypermutations. Le mécanisme est encore mal compris, mais ce processus permet de faire varier les chaînes via des mutations ponctuelles dans les régions variables. Les anticorps produits subissent alors une sélection : c'est la maturation d'affinité où les anticorps sont sélectionnés suivant leur gain/la perte d'affinité pour l'antigène. Ce gain ou cette perte d'affinité se produit à chaque fois qu'il y a un contact entre l'anticorps et l'antigène.

Seulement pour les cellules B !!!

Ces hypermutations ne se produisent que dans les centres germinatifs (ensemble de cellules B en prolifération). Une partie des cellules B activées dans la zone T et qui ne participent pas à la réponse immunitaire, migrent dans la zone externe du ganglion (le cortex) et forment ce centre germinatif. Ces centres qui se forment en 10-15 jours sont oligoclonaux parce qu'ils résultent de la division de 2-3 cellules B). Les cellules dendritiques présentent aux cellules T un antigène : les cellules T sont activées. Ces cellules T interagissent avec les cellules B et entraînent aussi leur activation. Les cellules B se multiplient (phase d'amplification clonale) : on a 2 stades cellulaires (les plasmablastes et plasma cell). Les plasmacellules des cordons médullaires assurent la réponse Ig primaire (elle ne forme pas de cellules mémoire). Les autres cellules B activées, celles qui ne participent pas à la réaction en cours et qui sont situées dans la zone T, migrent dans le cortex et forment le centre germinatif (se forme en 10-15 jours). Les cellules deviennent des centroblastes : ils se divisent et subissent des hypermutations. Une fois ceci réalisé, ils réexpriment des anticorps de surface. Mais pour pouvoir sélectionner ces cellules B et vérifier qu'elles sont capables de lier un antigène, on va les mettre en contact avec une cellule FDC (cellule dendritique folliculaire capable de capter des antigènes) pour savoir si premièrement elles sont capables de capter un antigène. Si l'antigène est capté par la cellule B, il sera intégré puis dégradé pour que les particules résultant de la digestion soient exprimées en surface sur le MHC II. Les cellules B subissent alors une sélection par une interaction avec les cellules TCD4 : si elles ont une faible affinité pour les antigènes, il n'y aura pas de MHC en surface, les cellules B seront éliminées par apoptose (90 % des cellules). Si le MHC est en surface, les TCD4 peuvent interagir avec les cellules B (grâce à la liaison au MHC+peptide + signaux costimulateurs CD40-CD40L) et ces cellules B sont sauvées de l'apoptose. Une partie de ces cellules serviront à produire des anticorps et une autre partie des cellules serviront de réserve en cas d'infection secondaire.

27. Quelle est la fonction du pré-récepteur des cellules B ? Quelle est l'importance de cette fonction dans la réponse immunitaire en général ?

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques se différencient en pro-B cells (pas de BCR en surface) puis sont réarrangées en pre-B cells (pré-BCR en surface) qui subissent alors l'exclusion allélique pour donner des cellules B naïves et immatures (BCR en surface, IgM+ et IgD-). (p.70)

Un seul type de BCR réarrangé est exprimé par les cellules B. Le pré-BCR est en fait un signal négatif pour l'expression et le réarrangement de la 2^{ème} chaîne lourde présente sur le 2^{ème} allèle (exclusion allélique : expression de seulement un des deux allèles d'Ig par cellule diploïde → un réarrangement productif de chaîne lourde inhibe le réarrangement d'une autre chaîne lourde, et il en est de même pour les chaînes légères). (p. 53)

Cela est très important pour la réponse immunitaire. En effet, cela évite la production de deux BCR sur un même lymphocyte. Ainsi, lors d'une infection, les BCR (spécifiques à chaque cellule) reconnaissent les AG (spécifiques) présents à la surface des pathogènes et cela induit leur prolifération (population clonale : prolifération à partir d'un seul type cellulaire). Si un même lymphocyte était capable de reconnaître plusieurs AG sur un même pathogène, l'amplification clonale de cette cellule pourrait finalement conduire à la reconnaissance du soi. De plus, si un même lymphocyte était capable de reconnaître plusieurs AG sur différents pathogènes, comment le SI pourrait-il orienter sa réponse si ces deux pathogènes nécessitent une réponse différente ?!

28) Quelle est la fonction du switch isotypique. Quel est le rôle des différents isotypes.

(chap 4, B et C)

Seules les cells B T dépendantes sont concernées.

B, deux types d'Ig de même spécificité : D et M.

Si M sécrété, pentamère, molécule polyvalente, non spécialisée.

Le switch (+ les hypermutations) permet de passer vers

- Ig A : transcytose au niveau du tractus digestif et respiratoire.

- Ig E : sur les mastocytes, au niveau des muqueuses.

- Ig G : opsonisation pour les macrophages.

= trois isotypes d'immunoglobuline.

Les isotypes sont différents par leur partie constante, celle-ci assure que l'isotype va aller à un endroit particulier.

Plasma : IgM et IgG

Fluides extracellulaires : IgG et IgA

Sécrétions : IgA

Zone épithéliale : IgE

question 29: (p81) pour cette question il vaut mieux regarder les schémas page 81, 82 ...

les signaux costimulateurs concernent les TCD4

origine: lors de la formation d'une synapse immunologique (reconnaissance entre MHC/peptide et TCR), il faut un signal supplémentaire pour être sur de pouvoir activer la CT.

C'est l'APC qui envoie le signal costimulateur à la CT

Rmq: la cellule T(helper) peut aussi en envoyer à une cellule B

NB: les signaux costimulateurs ne sont pas constitutifs chez les APC c'est-à-dire qu'ils ne sont pas toujours envoyés

rôle: renseigner la CT sur le type de pathogène que c'est et empêche une réponse inadaptée de la CT qui pourrait créer une réponse auto-immun. Donc sécurité

le signal cost, s'il n'est pas présent, la CT ne sera pas activée et donc il y a un blocage temporaire de sécurité car on est pas sûr d'avoir un AG pathogène

comment bloquer activation des CT(p81)?

- 1) modifier la voie des Mapkinases
- 2) réguler l'activation des CT

exemple: l'APC envoie un signal cost (B7)

B7 interagit avec CD28

activation de la CT

après, la CT exprime le Rc CTLA-4 qui possède + d'affinité pour B7

plus d'interaction B7—CD28

interaction B7--CTLA-4

la cellule T va être inactivée

permet de réguler la réponse immunitaire

après que la CT soit activée?

Trois facteurs de transcription sont activés: NF κ B, NFAT, AP-1

il va y avoir une activation des gènes responsables de la production d'IL2 et de son récepteur

IL2= facteur de croissance de TCD4. Donc il y a multiplication des TCD4= explosion et apparition de tous des clones. C'est pour cela qu'il faut un mécanisme d'inactivation (via CTLA4)

30. Expliquer pourquoi l'immunisation par voie orale est intéressante mais très difficile à réaliser. Décrivez les caractéristiques du SI des muqueuses digestives.

Page 1 → 3 (syllabus 2)

Tolérance orale

La plupart des Ag présentés par voie orale induisent la tolérance (tolérance orale). Ceci répond à la nécessité de ne pas développer de réponse contre : la nourriture et les bactéries commensales de l'intestin. Les bactéries commensales constituent une importante défense contre les infections. Leur élimination par les AB ouvre la voie vers de nombreux pathogènes. Ex : *Clostridium difficile*

SI a du développer une série de mécanisme pour tout ce qui passe à la lumière du TD. (méthode de protection passive au niveau du TD : barrière épithéliale, acidité, enzyme comme pepsine et flore bactérienne)

Il y a donc un conflit permanent entre la nécessité de développer une réponse immunitaire en cas d'invasion et la nécessité de tolérer des éléments ne faisant pas partie de soi. Ce mécanisme est partiellement compris, il implique notamment l'anergie et les cellules T CD4 CD25.

Mécanismes effecteurs des muqueuses

Le SI des muqueuses du TD met en œuvre des structures (plaques de Peyers= agrégats cellules T et B) et des cellules (cellules M, cellules T oméga delta, cellules B produisant des IgA) particulières.

Les cellules M : porte d'entrée des Ag ainsi que de nombreuses bactéries

Les cellules M (Multi-fenestral epithelial cells) jouent un rôle important dans le transport des Ag à travers les épithéliums muqueux. Elles transfèrent les Ag aux cellules dendritiques capables d'activer les cellules T. De nombreux protozoaires (virus, bactéries, protozoaires) exploitent ces cellules pour traverser les épithéliums muqueux.

Les plaques de Peyers : ganglions lymphoïdes spécialisés, disposé sous les cellules M. Les cellules T sont très abondantes dans les muqueuses digestives. Deux types de cellules T sont présent. Les cellules T classiques et les cellules T oméga delta (ces cellules ne subissent pas la sélection thymique et peuvent être présentent dans des souris nude). Leur TCR sont très peu réarrangé. Elles disposent d'un

récepteur NKG2D reconnaissant des MHC inhabituel (MHC-IB) dont l'expression est limitée aux muqueuses et induite suite à un stress ou une infection.

Les IgA constituent les principales Ig associées à l'immunité mucoale (induite par IL-5, Th2) existe un répertoire d'IgA dirigé contre les bactéries commensales. Ce répertoire permet de circonvenir la capacité à envahir les muqueuses. Les cellules B responsables de ce répertoire sont les cellules B B1 qui sont thymo-indépendantes.

N° 32

Expliquer la réaction immunitaire du rejet de greffe en général.

Décrivez la problématique des greffes de tissus (intérêts, risques, perspectives).

Au sein d'une population normale non consanguine, les individus rejettent les greffons provenant d'autres individus. Ce rejet résulte de réactions inflammatoires qui provoquent des lésions des tissus transplantés.

Des transplantations effectuées entre des animaux d'une même souche consanguine et ceux d'autres souches consanguines ont montré que les greffes réalisées entre membres d'une même souche consanguine étaient acceptées alors que les greffes effectuées entre souches différentes étaient rejetées.

Il est possible de greffer un animal avec son propre tissu (prélevé ailleurs sur son organisme) : c'est une **autogreffe**.

Lorsqu'on greffe un animal avec du tissu provenant d'un autre animal de la même espèce, on parle d'**allogreffe**.

Lorsqu'on greffe un animal avec du tissu provenant d'un animal appartenant à une autre espèce, il s'agit alors de **Xénogreffe**.

⇓

Les allogreffes sont toujours rejetées, les xénogreffes dans quelques cas.

Il a été rapidement découvert que ces réactions de rejet sont principalement dépendantes des **lymphocytes T** et donc des **molécules de MHC** :

Autogreffe :

Self MHC 

Pas de reconnaissance car il y aura une sélection négative de la part du thymus (élimination du répertoire reconnaissant le Soi)


Allogreffe :

Allo MHC 

Ici, il y aura reconnaissance entre le TCR du lymphocyte T naïf et le MHC qui présente le peptide. Cependant, ce MHC (de la même espèce mais qui provient d'un autre organisme) présentera des tas de peptides différents de ceux présentés par les Self-MHC (MHC du Soi). Cela reviendrait à bombarder notre organisme avec des milliers de nouveaux antigènes.

→ très importante réaction immunitaire.

Xéno greffe :

Xéno MHC 

Ici non plus il n'y aura pas de -forte- reconnaissance, car les MHC n'ont pas la même forme, pas la même architecture. Donc pas de réaction immunitaire très marquée mais elle existe quand même.

La vitesse de rejet va donc dépendre des différences entre les MHC du donneur et ceux du receveur.

Cependant, bien que les MHC soient les principaux responsables du rejet de greffe, d'autres protéines polymorphes peuvent également jouer un rôle dans ce phénomène : on les appelle **antigènes mineurs d'histocompatibilité** (car ils ne sont pas présents au niveau du MHC).

La plupart de ces antigènes mineurs d'histocompatibilité sont simplement des formes alléliques de protéines cellulaires normales qui peuvent être différentes entre le donneur et le receveur.

Les réactions de rejet déclenchées par ces antigènes mineurs ne sont généralement pas aussi fortes que celles dirigées contre les MHC.

Comme toute réponse T classique, le rejet de greffe présente une mémoire : si un rejet s'opère après un certain laps de temps, une deuxième greffe sera rejetée encore plus vite.

Les antigènes de la greffe sont présentés aux cellules T du receveur par 2 voies :

- **directe** : les APC du donneur vont stimuler les lymphocytes T du receveur (en leur présentant leur MHC)
- **indirecte** : les APC du receveur vont capter les substances émises par les cellules du greffon (qui sont donc de nouveaux antigènes)

Il semble clair qu'un rejet rapide de greffe sera plutôt dû à la voie directe.

Cas particuliers :

- ❖ **Hyperacute graft rejection** où on observe une réaction très violente de rejet à l'égard du greffon (activation du complément). Cela est dû à la présence d'anticorps dirigés contre les sucres disposés en surface du greffon.
- ❖ **Graft versus host disease** : il s'agit ici du greffon qui va induire une réaction à l'encontre de l'organisme (réaction qui pourra s'étendre à tout l'organisme). Cela arrive lorsque le greffon contient un grand nombre de lymphocytes T matures qui pourront attaquer les tissus de l'hôte.

Intérêt :

→ Traiter une personne malade

→ Rallonger la durée de vie (que mettre d'autre ??? ;-)

Risques :

- Si la personne est en manque d'organe suite à une maladie auto-immunitaire ou à une infection virale, il y a de fortes chances que cela détruise aussi le greffon qu'on va lui mettre.
- Une greffe nécessite une mise sous immuno-suppresseurs afin de maximiser les chances de la greffe mais cela augmente aussi les risques d'autres infections.

Perspectives :

- Augmenter les dons d'organes
- Améliorer les xéno greffes (pour encore augmenter la disponibilité d'organes)
- Améliorer les drogues immuno-suppressives.

33. Décrivez les réactions d'hypersensibilité de type I, II, III et IV (p27-32 syllabus 2)

Il existe quatre sortes de réactions d'hypersensibilités. Elles ont été classées par Coombs et Gell selon leur mécanisme effecteur :

- Réaction de type I : Ig E
- Réaction de type II : Ig G et le complément
- Réaction de type III : Ig G et les macrophages
- Réaction de type IV : réponse à médiation cellulaire

De manière plus générale, il s'agit d'un ensemble inhomogènes de réaction immune considéré comme inadéquate et disproportionnée vis-à-vis d'antigène ne représentant pas un danger pour l'organisme (schéma P27 syllabus 2)

La réaction de type I (allergie)

Il s'agit de la réaction la plus courante dans les pays développés. La réaction allergique est induite par les cellules T CD4 de la réponse de type Th2. Elle nécessite la production d'Ig E capable de rendre sensible les mastocytes à la présence d'un antigène de type allergène.

Les cellules dendritiques matures vont capter des antigènes. Cela va induire une réponse de type Th2. Il y a ensuite présentation antigénique entre les cellules T helper et les cellules présentant le

BCR, avec production d'IL 4 qui induit un switch isotypique pour avoir des Ig E. Les cellules ainsi activées vont produire des Ig E qui vont rendre sensible les mastocytes par contact grâce à la formation de CD40, CD40L. Enfin, les mastocytes et les Ig E se localisent au niveau des muqueuses ce qui explique la diarrhée, l'asthme et l'œdème.

Les allergènes sont des antigènes induisant une réaction allergique contre des antigènes ne présentant pas de danger pour l'organisme. Il s'agit le plus souvent de protéines, des protéases, de petites tailles, présentes à faible dose, hautement solubles et stables. Le système immunitaire entre en contact avec par l'intermédiaire des muqueuses respiratoires. Il est à noter que les protéases sont spécifiques des helminthes (car ils doivent détruire les cellules) donc induction d'une réponse de type Th2 par les allergènes.

Exemple P29 syllabus 2

Il existe des facteurs contribuant au développement des allergies : génétiques (favorisant la réponse Th2) et environnementaux (hygiène, aseptisation) Ex : Tableau p29

Il existe deux phases dans la réaction allergique : la réaction immédiate (dans la minute) et la réaction retardée (8 à 12 heures après). La réaction immédiate est due à la sécrétion d'histamine et de prostaglandines par les mastocytes (étape de dégranulation). Ces médiateurs vont augmenter la perméabilité vasculaire et induire la contraction des muscles lisses expliquant dès lors l'asthme.

La réaction retardée est due à la sécrétion de prostaglandines, de chemokines et de cytokines par les mêmes mastocytes. Ils induisent alors le recrutement de cellules T CD4 de type Th2 et d'éosinophile amplifiant la réponse initiale.

De plus, le type de réaction allergique dépend de la voie d'administration de l'antigène et de sa dose (schéma p30 syllabus 2).

Enfin, la réaction allergique chronique est une conséquence de la phase retardée de la réaction allergique initiale. Le recrutement de T CD4 Th2 produisant des IL 4 et IL 5 entretient le développement de cellules B productrices d'Ig, responsable de la réaction de type I, et d'éosinophile (schéma p31)

Réaction d'hypersensibilité de type II

Cette réaction est plutôt rare. Elle est due à la fixation d'un antigène reconnu par des Ig G sur une cellule de l'hôte (globule rouge, ...). La cellule est alors la cible de la réaction et est détruite. L'antigène peut être un médicament (pénicilline), molécule de l'environnement.

Réactions d'hypersensibilité de type III

On l'appelle également réaction d'Arthus. Elle est liée au dépôt de complexe antigène/anticorps au sein des tissus. Ces complexes activent les macrophages et le complément qui induisent une réaction locale.

Elle fait suite à l'injection cutanée de l'antigène au sein d'un organisme disposant de Ig G spécifique. Cet antigène persistant dans l'organisme pour des raisons physiques couplé avec l'antigène. Activation constante des macrophages.

Réactions d'hypersensibilité de type IV

Il s'agit d'une réponse retardée suite à l'activation lente des cellules T. Elle dépend donc des cellules T CD4 de type Th1 (IFN gamma,...)

L'antigène responsable est généralement de petite taille, pénétrant la peau et se fixant à une protéine du soi jouant le rôle de carrier (transporteur). Exemple : venin, nickel.

Un exemple de ce type de réaction est la réaction tuberculique (Schéma P32)

34. Expliquez l'impact du stress sur la réponse immune.

Tome 2 Chapitre 14 (p.16-19)

A. Influence du stress discret et chronique

Le stress psychologique et les émotions négatives peuvent affecter la résistance aux infections.

Le stress **chronique** semble avoir le plus souvent un **effet négatif** sur la réponse immunitaire. Par contre, un stress de **courte durée** (moins de 2h) peut avoir un **effet positif**.

De façon expérimentale, il a été démontré que le stress **chronique** peut affecter négativement **l'efficacité de la vaccination et le développement et l'efficacité des réponses Th1** (anti-bactérienne et anti-virale). Par contre, il semble **favoriser le développement de réaction de type Th2** (allergique).

B. Les axes HPA (Hypothalamic Pituitary Adrenal) et SAM (Sympathetic Adrenal Medullary)

La modulation de la réponse immune par le SNC est réalisée via un réseau complexe d'interactions. Deux axes majeurs de régulation ont été identifiés : l'axe **HPA** et l'axe **SAM**.

Un stress est donc généralement défini comme « un stimulus qui active les axes HPA ou SAM ». L'activation de ces axes induit notamment la sécrétion de catécholamines, ACTH, cortisol (la dépression est associée avec des taux élevés de cortisol), prolactine et hormones de croissance. Pratiquement toutes les cellules du système immunitaire disposent de récepteurs pour une ou plusieurs de ces hormones. De même, certaines cytokines influencent la production de ces hormones et l'activation de l'axe HPA.

Description des axes : Tome 2 p.18.

De manière générale, les axes HPA et SAM semblent affecter principalement les réponses de type cytotoxique Th1 et favoriser le développement de réponses Th2 humorales.

35. Expliquer les méthodes générales permettant à un immunologiste de fabriquer des anticorps spécifiques. Expliquer le principe général de l'analyse FACS. Expliquer brièvement les techniques de purifications (cellules/protéines) par anticorps.

La capacité du système immunitaire à produire des anticorps spécifiques vis-à-vis d'un antigène donné a été exploitée par les immunologistes. Les anticorps constituent des outils uniques pour notamment :

- L'isolation de protéines
- L'identification de cellules morphologiquement identiques
- L'analyse de la distribution spatiale de cellules au sein d'un tissu ou de molécules au sein d'une cellule
- La neutralisation (bloque l'interaction avec son récepteur) ou l'élimination d'une cellule ou d'une molécule *in vivo* (possibilité d'agir sur le système immunitaire : active la cascade du complément qui permet d'aboutir à l'élimination de certaines cellules (ex : T REG)

Production d'anticorps spécifiques :

Les anticorps polyclonaux. On utilise un animal naïf (genre lapin, souris,...) qu'on immunise avec un antigène afin d'obtenir l'anticorps qui nous intéresse. Après que l'animal ait développé des anticorps et soit immunisé contre l'antigène, une fraction sanguine est prélevée de l'animal, puis est ensuite purifiée. La solution résultant de cette purification contient généralement plusieurs anticorps spécifiques de l'antigène (on parle de sérum polyclonal) mélangés à d'autres anticorps de spécificité non relevante.

Les anticorps monoclonaux. Les étapes de préparation sont les mêmes que pour la fabrication d'un anticorps polyclonal sauf qu'ici on ajoute une étape supplémentaire de sélection puisqu'on ne veut qu'un seul anticorps de manière à pouvoir discriminer deux protéines. On immunise un animal, on prélève ensuite la rate de l'animal afin de prélever les cellules B. Puisqu'on s'intéresse à une sous populations de cellules B, l'étape suivante est de réaliser une sélection parmi les cellules B récupérées. Pour cela deux étapes :

- Obtenir des cellules B immortelles : Si on met en culture des cellules B en culture, après une semaine elles sont mortes. Donc il va nous falloir créer des cellules immortelles.

Comment faire ?

- 1) Broyer la rate provenant de l'animal afin de récupérer les cellules B
- 2) réaliser une fusion entre une cellule B et une cellule immortelle (mais qui ne produit pas d'anticorps !) grâce à un agent de fusion tel que le PEG (polyéthylène glycol)
- 3) On obtient des cellules de base, des cellules immortelles, et des cellules mixtes. Si nous mettons ces cellules en culture, les cellules de base meurent.
- 4) Il faut maintenant séparer les cellules mixtes des cellules immortelles.

- Sélection des cellules qui nous intéressent : sélection par un système de sélection HAT, pour cela différentes stratégies.

1) Réaliser une dilution limite dans une plaque de puits de culture de manière à obtenir dans chaque puits une cellule. Ces cellules se multiplient : on obtient une population clonale par puits et dans chacun des puits on a des anticorps qui sont produits. On obtient ainsi des centaines de puits de cultures différentes.

2) Test : on prélève le surnageant et on regarde si il s'agit de notre anticorps d'intérêt. On utilise alors des anticorps couplés à un fluorochrome dirigés contre les anticorps d'intérêt

L'analyse FACS (Fluorescent activated cell sorter)

L'analyse FACS offre deux possibilités : pouvoir déterminer la taille et granulosité cellulaire.

Pour analyser en profondeur et caractériser une population cellulaire, nous allons utiliser cette technique qui permet de mesurer l'intensité de l'expression d'un antigène membranaire et sa distribution au sein d'une population cellulaire hétérogène.

Ce type d'analyse requiert le couplage des anticorps à des fluorochromes

Possibilité d'utiliser différentes stratégies :

- Coloration de la surface cellulaire (par la fixation cellulaire au PFA qui fait durcir la membrane)
- Coloration intracellulaire (utiliser des détergents afin de faire des trous dans la membrane ainsi tous les compartiments internes sont accessibles aux anticorps)

Quand le laser touche une cellule il définit une zone d'ombre

Les détecteurs sont décalés de manière à réfléchir le laser.

Si la cellule est fortement granuleuse : il y aura moins de lumière réfléchie

Si la cellule est lisse : il y aura beaucoup de lumière réfléchi

La représentation des données peut se réaliser de différentes manières (histogramme, nuage de points, ...)

Pour chaque cellule : une entrée vecteur avec une info sur la taille et la granulosité et en plus, on a une info de fluorescence en fonction du marquage utilisé

On analyse ainsi de grande quantité de cellules (million en une minute) et chaque cellule est paramétrée en fonction de sa taille et de sa granulosité.

L'analyse FACS peut être également effectuée avec d'autres outils que les anticorps

- les lectines : molécules dérivées des végétaux avec une spécificité très élevée.

- les tétramères couplés à un fluorochrome et sur lesquels 4 MHC semblables sont fixés (complexe MHC). Ces tétramères permettent d'identifier les TCR capables de se lier à un complexe MHC-peptide donné. Ils sont très utiles pour suivre la réponse d'une sous-population de cellules T spécifiques (mesure de l'immunité cellulaire)

Technique de purification :

1) Purification de cellules :

- Par MACS (Magnetic Activated Cell Sorter)

On veut purifier un type cellulaire: on incube ces cellules avec des anticorps couplés à des billes. On fait passer notre solution dans une colonne et toutes les cellules qui ont fixé l'anticorps sont fixées sur la colonne. Cette colonne est ensuite lavée puis sortie du champ magnétique et enfin à nouveau lavée pour récupérer les cellules d'intérêt. On ne peut utiliser qu'un seul critère d'où la difficulté d'identifier une population cellulaire avec un seul marqueur/ critère.

- Par FACS

Le FACS ne permet pas seulement d'analyser le phénotype des cellules. Il permet également de trier deux fractions cellulaires en parallèle en se basant sur plusieurs (3 maximum, en général) marqueurs de fluorescence.

On programme le FACS pour que une cellule d'intérêt soit projetée de l'autre côté :

On a deux réservoirs. Le premier qui contiendra les cellules qui seront positives au critère et le second contiendra les cellules négatives au critère. On obtient ainsi nos cellules d'intérêt et si on repasse à

nouveau les cellules dans le FACS, on enrichit encore plus la population d'intérêt ce qui permet des purifications poussées et l'utilisations de populations particulières.

2) Purification des protéines:

- Chromatographie d'affinité

Fait appel à l'utilisation d'anticorps spécifiques. Ces anticorps, spécifiques d'un antigène qu'on désire purifier, sont attachés à des billes de gel. Ces billes sont ensuite placées dans une colonne de chromatographie. Une solution contenant l'antigène d'intérêt est filtré sur cette colonne, retenus par les anticorps. La colonne est ensuite lavée avec une solution libérant l'antigène (par un choc acide par ex.). Celui-ci est alors recueilli sous forme purifiée.

- Immunoprécipitation

Variante de la chromatographie d'affinité. Des billes à haut poids moléculaire couplées à des antigènes sont utilisées de manière qui à faire précipiter les antigènes contenus dans une solution. Les anticorps peuvent ensuite être éliminés et les protéines obtenues analysées par western blot.

Cette technique permet notamment d'étudier :

La phosphorylation des protéines (le gel est révélé avec un anticorps anti-phosphotyrosine par ex.)

Les partenaires d'interaction d'une protéine in vivo : l'antigène reconnu par l'anticorps peut être lié avec plus ou moins d'affinité avec d'autres protéines qui sont alors co-précipitées avec celui-ci.

Attention le travail doit se réaliser dans des conditions non-stressantes !!

36. Expliquez les principaux avantages et inconvénients d'un traitement antibiotique et anti-inflammatoire au niveau immunologique.

REM : je n'ai pas vraiment trouvé de réponses toutes faites à cette question, je suppose qu'il faut aller chercher un peu partout pour ce faire une idée des plus/moins de ces traitements. N'ayant pas encore assimilé toute la matière du cours, je n'arrive pas encore à faire de liens entre la théorie vue et cette question... Je compte sur votre indulgence pour m'aider à y répondre et dès que j'aurai trouvé une explication, je vous l'envoi bien sur... Désolé

Traitement antibiotique

Avantages :

Désavantages :

- Destruction de la flore normale → installation de certains pathogènes favorisée

Traitement anti-inflammatoire

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression. Elle n'est pas synonyme d'infection mais l'infection peut en être une cause. L'inflammation est alors initiée par les macrophages activés, la cascade du complément, la destruction des tissus (d'origine infectieuse ou mécanique), ... Le but d'une réaction inflammatoire est d'accroître le nombre d'effecteurs (cellules et molécules), de mettre en place une barrière physique pour limiter le passage vers le sang (cascade de coagulation) et de favoriser la réparation tissulaire (non immunologique). Tous les pathogènes induisent des lésions tissulaires à un moment ou à un autre de leur cycle (elles peuvent alors devenir un critère de classification). (p.30)

La thrombine libérée aux sites de lésions vasculaires agit en tant que chémokine pour les monocytes (extravasation) et en tant qu'agent mitotique pour les lymphocytes et les cellules du mésenchyme. (p.31)

Les macrophages (monocytes circulants) recrutés au site d'infection produisent IL-1, IL-6 et TNF- α . Cette « triade inflammatoire » régule un large spectre d'activité aux niveaux de différents organes (foie, moelle osseuse, hypothalamus, graisse, muscle, cellules dendritiques) permettant de coordonner la réponse globale du corps à l'infection (complément et opsonisation, phagocytose, réponse immunitaire innée et adaptative, ...) via le recrutement des différents acteurs de la réponse inflammatoire. (p.35)

L'inflammation tant locale que systémique est destructrice pour l'organisme. Il faut donc la réguler le mieux possible.

Avantages :

Désavantages :

Certains médicaments peuvent jouer un rôle important dans le développement des réactions auto-immunes. (SII, p.26)

37) Décrivez l'état du système immunitaire néonatal et ses implications.

(Chap 18)

Réponse immunitaire moins efficace.

Les réponses Th1 contre les pathogènes intracellulaires sont déficientes.

Le système immunitaire néonatal développe une réponse immunitaire Th2 non adaptée à l'élimination des virus.

Le système immunitaire néonatal est composé des cellules du système immunitaire fœtal et du système immunitaire du nouveau-né. Il est hétérogène, sa composition est changeante et il est limité dans le temps.

Tous les compartiments du système immunitaire néonatal adaptatif (cellule dendritique, B, T) semblent altérés :

Cellules dendritiques (p37)

Réponse cellulaire (p37)

Réponse humorale (p38)

Implication : vaccination (p38)

Question 38(p54):

notion d'échappement à la réponse immun:

de manière générale, notre organisme représente une source de métabolites très attractive pour de nombreux pathogènes. ceux-ci ont donc acquis au cours de l'évolution de nombreux mécanismes et stratégies leur permettant d'envahir l'organisme et ensuite d'échapper ou de neutraliser la réponse immun. Car l'hôte active ses mécanismes de défense contre tout étranger.

Les stratégies sont différentes en fonction du lieu où se réplique le patho: intra ou extracellulaire

les patho intraCR doivent principalement éviter l'action des TCD8 s'ils sont cytosoliques et TCD4 s'ils sont intravacuolaires.

Les patho extraCR doivent éviter l'immunité humorale.

Principales stratégies d'échappement:

- 1) Induction d'une très faible réponse immun par la colonisation de sites privilégiés(SNC, articulations, testicules, placenta, épiderme, intégration au sein de génome(HIV))
- 2) La multiplication intracellulaire(évite l'immunité humorale) et le développement de mécanismes de dissémination furtifs(**Lystéria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis**).
- 3) Le mimétisme antigénique :production d'AG proches de ceux de l'hôte, capture des AG de l'hôte(ex: **Schistosoma**, fixe les Ig circulants grâce à un Rc à Fc), par l'induction d'une tolérance spécifique (ex: infection durant la vie embryonnaire)
- 4) L'inhibition de la présentation antigénique(**EBV** bousille les enzymes impliquées dans la reconnaissance d'AG)
- 5) La variation antigénique, c'est-à-dire la variation permanente des AG présentés au système immun, ce qui neutralise l'immunité adaptative!(**Trypanosoma brucei**)
- 6) La neutralisation de mécanismes effecteurs de la réponse immun (**Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Leishmania major**)
- 7) La neutralisation des cytokines régulatrices(**poxvirus**, produit des molécules qui inhibent les cytokines)
- 8) La destruction du système immun adaptatif (induction d'immunosuppression, **HIV**)
- 9) L'exploitation de la variation génétique entre individu d'une même espèce.

Conclusion: les stratégies ciblent les différents étapes d'une réponse immunitaire(schéma p55)

Les exemples précis (p 58 à la fin du syllabus)

Influenza virus(grippe) : p58 à 60

Poxvirus(variole): p 61 à 62

Epstein Barr Virus (EBV) : p62 à 64

Human Immunodeficiency Virus(HIV) : p64 à 67

Streptocoque : p67 à 68

Listeria monocytogenes (enteroinvasive bacteria): p68 à 69

Mycobacterium tuberculosis (agent de la tuberculose) p69 à 70

Leishmania major: p71 à 74

Trypanosoma: p75 à 76

Staphylococcus aureus: feuilles ajoutées

39. Expliquer la manière dont le HIV induit le SIDA et la problématique d'un vaccin anti HIV.

Page 64 → 67 (syllabus 2)

Le HIV est un virus de niveau pathogène de type 2. Cela signifie qu'il est associé à une maladie humaine mais que le risque d'infection est faible par voie aérienne.

HIV :

- Human Immunodeficiency Virus
- ARN monocaténaire (retrovirus)
- Virus a péplos (mb lipidique= important au niveau infection, sensible UV, dessiccation, demi-vie diminue), capsid tubulaire
- SIDA (Syndrome Immuno Déficiency Acquis)

Les premiers cas de SIDA ont été décrit en 1981. 20 millions d'individus sont morts du SIDA dans le monde et 40 millions d'individus sont actuellement infectés. L'épidémie est toujours dans sa phase exponentielle.

Le virion est constitué d'un Péplos où sont insérés les protéines gp120 reconnu par le SI. Série d'enzymes dans le génome qui permet la réplication.

On nomme provirus la forme du virus intégré dans l'ADN de l'hôte. Le provirus est entourée de séquences LTR (Long Terminal Repeat Sequence) servent à l'intégration de celui-ci. Les séquences TLR sont également reconnues par le facteur de transcription NFkB présent dans les cellules T CD4 activées. NFkB induit la transcription du provirus en ARN.

Cycle du HIV

Le HIV est présent dans la salive, le sang et le sperme. Il est principalement transmis lors de contact entre ces fluides et des surfaces muqueuses. On suppose que les cellules dendritiques sont les premières infectées. Le virus ne tue pas ces cellules qui peuvent alors transmettre le virus aux cellules T CD4 dans les ganglions lymphatiques.

Cellules dendritiques (cellules sentinelles de l'organisme au niveau épiderme et muqueuse) → infection cellules dendritiques les active → migration dans ganglion → virus contact avec CD4

Donc sans cellules dendritiques pas d'infection !!!

Le HIV se lie au récepteur CD4 (grâce à la protéine de surface gp120) ainsi que deux récepteurs de chemokines : CXCR4 (exprimés sur les cellules T CD4 activées) et CCR5 (exprimé sur les macrophages et les cellules dendritiques)

Le HIV sous forme de provirus peut rester latent durant très longue période (demi-vie d'une cellule TCD4 mémoire= 44 mois). L'activation de la cellule TCD4 induit l'expression du facteur de transcription NFκB qui fixe les séquences LTR et initie la transcription du virus. L'activité de la reverse transcriptase (ARN ou ADN) ainsi que celle de la RNA polymérase (ADN vers ARN) sont des processus présentant une fidélité basse. La forte multiplication du virus dans les cellules T CD4 activées associée à cette faible fidélité de transcription induit l'apparition d'un très grand nombre de mutants. Ces mutants peuvent échapper à l'action de certaines drogues (trithérapie → quadrathérapie) ainsi que la réponse adaptative humorale et cellulaire.

Mécanisme d'échappement :

- Infection cellules dendritiques permet la dissémination
- Temps de latence
- Faible fidélité des 2 enzymes qui permet la réplication du virus

Réponse immunitaire contre HIV :

- Réponse immunitaire de type 1
- Au départ, quand infection → bon déroulement du SI mais il ne parvient pas à tout détruire → virus persiste dans cellules de l'immunité innée (macrophage, cellule dendritique, cellule folliculaire) Plus la personne subit d'infection → augmentation réplication virus → d'autres cellules T infectées.
- Production d'anticorps Ig2 anti gp120 et gp41

Du fait des fréquentes mutations du virus, le traitement par drogues anti-virales est efficace uniquement durant une courte période. Seule la combinaison d'un grand nombre de drogues assure une rémission de longue durée. Cependant traitement très coûteux et dure à supporter.

Le développement d'un vaccin contre le HIV semble la solution la plus avantageuse. Cependant du fait de la destruction des cellules T CD4, seul un vaccin prophylactique semble envisageable. En effet, des anticorps neutralisants semblent efficaces dans certains cas. Cependant, comme pour les drogues, le taux de mutation élevé du virus rend extrêmement difficile l'isolation d'antigènes protecteurs. De plus,

l'expérimentation humaine du vaccin reste difficile à mettre en œuvre. La recherche se porte également sur les cas de résistance naturelle au HIV. Certains individus, du fait de la mutation de CCR5 sont naturellement plus résistants au HIV. D'autres semblent développer une réponse cytotoxique protectrice. Cette réponse semble cependant nécessiter de nombreux contacts avec le virus et ne semble présente que chez un petit nombre de patients exposés. Cette résistance est encore mal comprise.

40) Comparer les différentes stratégies d'échappement à la phagocytose de *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* et *Leishmania major*.

p.68-72 + feuilles sur *Staphylococcus aureus*.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes est une bactérie GRAM positive, intracellulaire facultative.

Elle envahit principalement les cellules phagocytaires puis grâce à l'enzyme LLO, s'échappe du phagosome et se multiplie dans le cytoplasme de la cellule hôte. *Listeria* peut également infecter les cellules voisines en créant une comète d'actine qui la propulse à travers la cellule. Cette stratégie permet à la bactérie de rester intracellulaire pour se propager.

Voir schéma P.68

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis survit et se multiplie au sein du phagosome. Il favorise la fusion du phagosome avec les endosomes précoces mais inhibe activement la fusion du phagosome avec les endosomes tardifs et les lysosomes.

Deux composants de la paroi bactérienne régulent la phagocytose de *M. tuberculosis*:

- Le Phosphatidylinositol Mannoside (PIM). Ce composé favorise la fusion du phagosome avec les endosomes précoces.

- *Mycobacterium tuberculosis* PI3P analog glycosylated phosphatidylinositol LipoArabinoMannan (ManLAM). Il s'agit d'un analogue du PI3P, un second messager des cellules eucaryotes. Le ManLAM inhibe par compétition plusieurs étapes critiques, dépendantes du PI3P, nécessaires à la fusion du phagosome avec les lysosomes:

- (1) le transport des lysosomes
- (2) l'augmentation de calcium intracellulaire
- (3) l'interaction du PI3P avec plusieurs protéines cibles.

Voir schéma p.70

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus sécrète plusieurs facteurs bloquant la phagocytose, principalement en neutralisant les opsonines:

Polysaccharide capsule inhibe la fixation des anticorps et donc l'activation du complément et la formation des opsonines du complément.

Protein A se fixe au domaine Fc des IgG. Les IgG fixé par la protein A ne peuvent fixer le récepteur Fc des neutrophiles.

Efb: lie C3 et empêche la fixation de C3 sur la paroi bactérienne. Le C3 ne peut être clivé et l'opsonine C3b n'est pas produite.

Leishmania major

Les promastigotes se fixent aux cellules myéloïdes (macrophages et cellules dendritiques) et pénètrent au sein du RE. Leur vésicule, le phagosome, fusionne ensuite avec les endosomes. Le LPG (lipophosphoglycan) empêche la fusion trop rapide avec les lysosomes jusqu'à la transformation du promastigote en amastigote.

L'expression du LPG est alors inhibée et la vésicule contenant l'amastigote fusionne avec les lysosomes pour former le phagolysosome. Dans cette vésicule, l'amastigote va disposer des nutriments de l'hôte et se multiplier sans problèmes.

Voir schéma p.72

Comparez les stratégies d'échappement à la réponse immune de *HIV*, *Trypanosoma brucei* et *Influenza virus*.

HIV → AIDS

- génome = 2 ARN + 1 protéase, 1 reverse transcriptase et 1 intégrase
- protéines de surface gp41 et gp120
- 1 série d'enzymes pour s'intégrer dans l'hôte

On compte 3 mécanismes d'échappement pour le HIV :

1) Intégration du virus dans l'ADN de l'hôte

La protéine de surface gp120 du HIV peut reconnaître et lier le récepteur CD4 (exprimé par les cellules TCD4 et certaines cellules dendritiques) ainsi que 2 récepteurs de chemokines : CXCR4 (sur TCD4 activées) et CCR5 (sur les macrophages et cellules dendritiques).

La protéine de surface gp41 va elle assurer la fusion du péplos (membrane lipidique du virus) avec la membrane plasmique de la cellules cible.

L'ARN viral est ensuite copié en ADN double brin dans le cytosol par la reverse transcriptase du virus.

Enfin, l'intégrase du virus va permettre l'intégration de cet ADN à celui de la cellule hôte.

On nommera ainsi **provirus** la forme du virus intégré dans l'ADN de l'hôte.

Cette forme de provirus peut rester latent durant une très longue période (ce qui peut créer une latence du virus de ± 10 ans).

Passé cette période de latence, le virus peut être réactivé (via le facteur de transcription NF_κB).

2) Apparition de mutants

L'activité de la reverse transcriptase (ARN→ADN) ainsi que l'activité de l'ARN polymérase (ADN → ARN) sont des processus présentant une fidélité basse. La forte multiplication du virus dans les cellules TCD4 (10^9 à 10^{10} virions par jours) associée à cette faible fidélité de transcription va induire l'apparition d'un très grand nombre de mutants.

Ces mutants contrecarrent l'activité des drogues (médicaments) ainsi que la réponse adaptative humorale et cellulaire.

3) Destruction du système immunitaire adaptatif

Au début de l'infection, il y a bien une forte réponse immunitaire de la part de l'organisme via l'activation de :

- TCD4
- TCD8
- Cellule B productrice d'anticorps IgG2 (= anti gp120 et gp41)

Mais cette réaction n'élimine pas l'intégralité du virus (car le génome viral peut s'intégrer au sein du génome de l'hôte)

Lorsque que le virus est « actif », il va infecter des cellules du système immunitaire afin d'affaiblir ce dernier.

➔ Infection des cellules TCD4 par le virus (+++) et destruction de ces dernière par les TCD8 cytotoxiques car elles sont de ce fait devenues des cibles.

→ élimination progressive des cellules TCD4

→ création d'une **immunosuppression générale**

➔ Infection des macrophages et des cellules dendritiques (sans toutefois les détruire)

→ Constitution d'une réserve de virus

***Trypanosoma brucei* → Maladie du Sommeil (trypanosomoses)**

- protozoaire flagellé extracellulaire
- se multiplie dans le sang
- se transmet par la piqûre d'un diptère (il y aura donc une partie du cycle chez l'insecte)
- existe sous 2 formes : Slumpy (forme dormante) et Slender (forme très active)

Il y aura ici 2 mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire :

1. T. brucei régule sa multiplication

Lorsqu'il a réussi à pénétrer dans son hôte mammifère, le parasite adopte sa forme Slender : il se multiplie intensément.

Lorsque la densité du parasite dans l'hôte mammifère atteint son optimum, il stoppe sa croissance (passe à la forme Slumpy) en attendant la venue de son hôte insecte.

Cet arrêt de la multiplication vise à ne pas détruire l'hôte mammifère car le parasite en aura besoin le plus longtemps possible. De cette manière, il augmente aussi ses chances de dissémination ; puisque son hôte, même atteint, aura toujours la possibilité de se déplacer. Le pathogène ne cherche donc pas à tout prix à tuer/détruire son hôte.

2. T. brucei régule l'expression de son manteau de variants de glycoprotéines de surface (VSG)

Les VSG (variant surface glycoproteins) sont les principales protéines de surface du parasite.

Le génome de ce dernier contient approximativement 1000 gènes de VSG différentes et une seule sera exprimée à la fois.

Comme la réponse immune de l'hôte vise à produire des anticorps lytiques spécifiques de ces protéines, une fraction des parasites changent ces protéines de surface.

Il ne s'agit pas vraiment d'une neutralisation des mécanismes effecteurs du système immunitaire mais plutôt une variation continue de la surface offerte aux anticorps afin d'échapper à ces derniers.

Influenza virus → Fièvre

Il n'y a **pas de grand mécanisme d'échappement** ici.

La réponse immunitaire s'observe après 2-3 jours.



- Cellules B = production d'antigènes protecteurs IgG2 qui vont neutraliser les protéines de surface du virus (NA et HA)

- TCD8 = responsables de la lyse des cellules infectées (via des granules lytiques)

- TCD4 : activation des cellules B, amplification de la réponse TCD8 et maintien de la mémoire des cellules TCD8

42. Expliquer l'apport théorique de l'étude de *Leishmania* sur le concept Th1/Th2 (P73-74)

Leishmania est une bactérie responsable de la leishmaniose. Il s'agit d'un parasite intracellulaire présentant de nombreux mécanismes d'échappement.

Son cycle infectieux est connu et a permis d'expliquer le concept Th1/Th2 en réalisant le modèle expérimental suivant.

Deux souris sont infectées par injection au niveau de la patte. Il en résulte une lésion et l'épaisseur de la patte infectée sert à montrer que la souris est bien infectée. Cependant, il est à noter que toutes les souris n'ont pas la même résistance. En effet, certains génotype résiste (B10D2,...) et d'autres pas (BALB/c)

Or le cycle infectieux est le même dans les deux cas : après injection, les promastigotes infectent les macrophages ou les granulocytes. Dans ces cellules, le parasite réside dans un phagolysosome et se multiplie sous forme d'amastigote. Les cellules dendritiques sont vraisemblablement responsables de la dissémination du parasite de la lésion vers le ganglion lymphatique drainant.

On sait que les cellules T CD4 sont absolument nécessaires au développement de l'immunité contre *leishmania*. Les souris déficientes en CD4 ou en MHC II sont susceptibles. Les souris déficientes en CD8 et MHC I sont résistantes. Pour être protectrice, les T CD4 doivent se différencier en Th1 sécrétrices d'IFN- γ capable d'activer les macrophages infectés. La différenciation en Th2 induit une forte susceptibilité.

La souris non résistante répond d'une manière inadaptée à l'infection en choisissant la réponse Th2. Ce n'est donc pas l'intensité de la réponse qui est important mais le choix entre Th1 et Th2. De

plus, lorsque qu'un choix est fait, la sécrétion de certaines substances inhibe l'activation de l'autre réponse (Schéma P74)

Compléments : Leishmania, maladie, mémoire immunologique

43. Comparez les mécanismes d'échappement des *Poxvirus* et de *Epstein Barr Virus*.

La seule forme de subsistance des virus est le parasitisme. Celui-ci implique un bénéficiaire unilatéral et un degré élevé de désagrément vis-à-vis de l'hôte.

Avantages du parasitisme :

- Protégé de l'environnement extérieur
- Accès aux machineries de synthèses nucléaires et cellulaires
- Disponibilité en métabolites assurant les besoins nutritionnels
- Diversité des ressources dans la reproduction
- Augmentation de la reproduction
- Opportunités pour la croissance et la réplication

Désavantages du parasitisme :

- Exposé aux mécanismes de résistance de l'hôte
- Perte de l'indépendance génétique et synthétique
- Perte de l'indépendance nutritionnelle et métabolique
- Contrôle du développement dépendant de l'hôte
- Le contact avec de nouveaux hôtes est indispensable la survie et à la propagation
- La mort de l'hôte signifie la mort du parasite

De manière générale, notre organisme représente une source de métabolites très attractive pour de nombreux pathogènes. Ceux-ci ont donc acquis au cours de l'évolution de nombreux mécanismes et stratégies leur permettant d'envahir l'organisme et ensuite d'échapper ou de neutraliser la réponse immunitaire. Ces stratégies seront différentes en fonction du lieu de réplication du pathogène : les pathogènes intracellulaires doivent principalement éviter l'action des cellules TCD8 s'ils sont cytosoliques et des cellules TCD4 s'ils se multiplient au sein des vacuoles ; les pathogènes extracellulaires doivent principalement éviter l'immunité humorale. (p.54)

La persistance d'un pathogène implique une incapacité du SI de l'hôte à contrôler celui-ci. La forme de persistance dépend à la fois des choix de la réponse immune et des stratégies d'échappement à la réponse immune développées par la pathogène. (p.57)

Stratégie d'échappement des Poxvirus : neutralisation des cytokines régulatrices (p.61-62)
(« niveau régulateurs = lymphocytes T », p.55).

1. Nature du pathogène

Le Poxvirus vient de la famille des Poxviridae. Ce sont des virus très répandus dans le monde animal (insectes, oiseaux, mammifères dont l'homme, ...). Ils possèdent un ADN bicaténaire et ne sont pas enveloppés. De ce fait, ils sont extrêmement résistants à la température ou à la dessiccation. Ils se multiplient dans de nombreux types cellulaires. Les Poxvirus sont les virus les plus volumineux, les plus résistants, les plus complexes et les plus anciennement étudiés.

Le plus connu est le virus de la variole. Il appartient aux genres Othopoxvirus et a été utilisé dans les premières tentatives de vaccination par Jenner en 1796. Le cycle du virus de la variole a lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte et est assez complexe. Le virus pénètre dans la cellule par une vésicule de phagocytose. Il est décapsidé par les enzymes du phagolysosome. La mise à nu de l'ADN viral entraîne la synthèse d'ARNm (par une ARN transcriptase virale) ainsi que de nouveaux ADN (par une ADN polymérase virale). Ce virus infecte uniquement l'homme et se transmet par voie aérienne. Il infecte d'abord les muqueuses respiratoires et les ganglions lymphatiques associés puis dissémine aux organes profonds (rate, foie, poumons). Après une phase d'incubation de +/- 10 jours, le virus dissémine à tout l'organisme et détermine une phase toxique ou pré-éruptive caractérisée par des douleurs sévères et des éruptions maculeuses caractéristiques. Les formes les plus sévères, mortelles, sont les formes hémorragiques avec coagulation intravasculaire disséminée. Suite à la campagne de vaccination de l'OMS en 1967, la variole a progressivement disparu du globe. L'OMS estime la variole éradiquée depuis 1977.

2. Réponse du SI

Les Poxvirus se multiplient activement dans l'organisme (il n'y pas de phase de latence mise en évidence) et induisent une réponse antivirale assez importante (*voir question 18*).

3. Stratégie d'échappement

Les Poxvirus contrecarrent la réponse antivirale de l'organisme grâce à un arsenal unique de gènes de virulence codant pour des récepteurs solubles spécifiques de cytokines impliquées dans cette réponse (récepteurs spécifiques de l'IFN- α , - β , - γ et de TNF- α). Ils peuvent également produire un analogue de l'IL-10, une cytokine immunosuppressive. Bref, ils court-circuitent la réponse des T(H)1.

Stratégie d'échappement des EBV : inhibition de la présentation antigénique et protéines virales immunosuppressives (p.62 à 64)
(« niveau détecteurs », p.55).

1. Nature du pathogène

L'Epstein Barr Virus (EBV) vient de la famille des Herpesviridae. Ils possèdent un ADN bicaténaire et sont enveloppés. De ce fait, ils sont extrêmement sensibles au milieu extérieur. Ils se multiplient principalement dans les lymphocytes B mais ils peuvent également infecter les cellules T et les cellules épithéliales. Ce virus infecte l'hôte par voie orale, généralement par la salive. Il infecte l'épithélium des voies respiratoires supérieures puis, au niveau des ganglions drainant, infecte les cellules B. Le virus pénètre par pinocytose et sa capsule est désagrégée dans le cytoplasme. Le virus se multiplie au niveau du noyau de la cellule infectée. L'infection est chronique et dure toute la vie de l'individu. On observe des phases de latence et de réactivation. Durant les phases de latence, le virus persiste sous forme d'ADN dans le noyau cellulaire. 90 % des adultes ont été infectés dans l'enfance par EBV. Cette infection est généralement asymptomatique. L'infection à l'âge adulte détermine par contre une mononucléose infectieuse dans 50 % des cas. La mononucléose se caractérise par de la fièvre, des angines, de l'adénopathie et de la splénomégalie (forte augmentation du nombre de lymphocytes). Le virus dispose également d'un pouvoir transformant et est associé au développement de plusieurs tumeurs.

2. Réponse du SI

L'infection est contrôlée par une réponse Th1 classique associant anticorps et cellules TCD8 cytotoxiques. La détection des cellules B infectées par les cellules TCD8 est une étape essentielle.

3. Stratégie d'échappement

- Inhibition de la présentation antigénique

Dans les conditions normales, les peptides présentés par le MHC-I proviennent de 2 sources : la dégradation des protéines matures et surtout la dégradation de fragments de protéines immatures (DRiPs = pool de protéines immatures subissant un rapide turnover). Les DRiPs constituent la principale source de protéines dégradées par le protéasome et fournissant des peptides à TAP et au MHC-I. L'une des principales protéines d'EBV, EBNA1, dispose d'un domaine GAR (glycine /alanine) lui permettant de réguler la fréquence de peptides disponibles pour le protéasome et TAP. En effet, ce domaine empêche la formation de DRiPs à partir d'EBNA1. Cela inhibe donc leur dégradation par le protéasome et la présentation antigénique par le MHC-I. Cependant, une quantité suffisante de protéines EBNA1 actives est quand même produite par le génome viral pour son usage mais à une concentration insuffisante pour la présentation antigénique par MHC-I et donc pour la détection du virus par les cellules T spécifiques. Le virus est ainsi invisible et persiste plus longtemps dans la cellule.

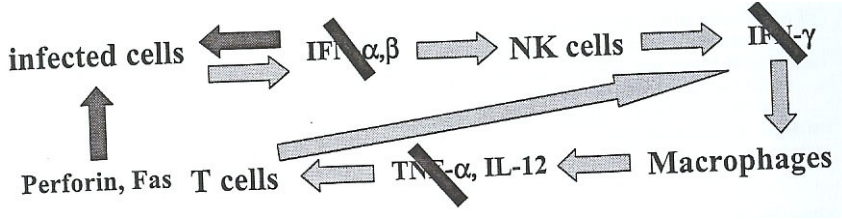
- Protéines virales immunosuppressives

Le virus EBV dispose également du gène BCRF1 codant pour un analogue (70 % d'homologie) de la cytokine IL-10, un puissant immunosuppresseur. Celui-ci inhibe la production d'IL-12 par les macrophages, ce qui permet d'inhiber le développement d'une réponse de type Th1. Le virus EBV dispose également du gène EB13 codant pour un analogue (27 % d'homologie) de la cytokine IL-12p40. Celui-ci entre en compétition avec l'IL-12p40 pour la fixation de l'IL-12p35 qu'il neutralise, ce qui permet également d'inhiber le développement d'une réponse de type Th1.

Grâce à ces deux mécanismes d'échappement, le virus persiste plus longtemps dans la cellule.

43. Comparez les mécanismes d'échappement des *Poxvirus* et de *Epstein Barr Virus*.

Tome 2 Chapitre 21 (p.61-64)

<p>Poxvirus : virus de la variole</p>	<p>Induction d'une réponse anti-virale importante mais contrecarre celle-ci grâce à un arsenal de gènes de virulence codant pour des récepteurs solubles spécifiques de cytokines impliquées dans la réponse immune antivirale : récepteur spécifique de l'IFN-α, β, de l'IFN-γ et de TNF-α.</p> <p>→ Perturbations des cytokines régulatrices de l'hôte et donc du cycle de la réponse immune.</p>  <p>Ils peuvent également produire un analogue de l'IL-10, une cytokine immunosuppressive.</p>
<p>Epstein Barr Virus (EBV)</p>	<p>L'infection est contrôlée par une réponse Th1 classique associant anticorps et cellules TCD8 cytotoxiques. La détection des cellules B infectées par les cellules TCD8 est une étape essentielle.</p> <p>Deux stratégies d'échappement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Inhibition de la présentation antigénique</i> : l'une de ses principales protéines, EBNA1, dispose d'un domaine Gar (glycin/alalan motif) lui permettant de réguler la fréquence de peptides disponibles pour le protéasome et TAP. <p>En conditions normales, les peptides présentés par le MHC-I proviennent de la dégradation de protéines matures et surtout de la dégradation de fragments de protéines immatures. Ce pool de protéines subissant un rapide turnover = DRiPs.</p> <p>Les DRiPs sont la principale source de protéines dégradées par le protéasomes et fournissant des peptides à TAP et au MHC-I.</p> <p>Le domaine Gar (EBNA1) empêche la formation de DRiPs et permet au génome</p>

viral de produire une quantité suffisante de protéines actives pour son usage mais réduit la proportion de ces protéines destinées au réseau de présentation antigénique du MHC-I.

- *Protéines virales immunosuppressives* : le virus EBV dispose du gène BCRF1 codant pour un analogue de la cytokine IL-10, un puissant immunosuppresseur, et du gène EDI3 codant pour un analogue de l'IL-12p40.

Le BCRF1/IL-10 viral peut inhiber la production d'IL-12 par les macrophages et donc inhiber le développement d'une réponse de type Th1.

Le EDI3 entre en compétition avec l'IL-12p40 pour la fixation de l'IL-12p35. sa fixation sur cette dernière la neutralise.