

DES de Biologie Médicale
Enseignement d'Immunologie



CM3.2

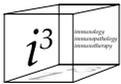
Cellules présentatrices d'antigène et activation lymphocytaire

Michelle Rosenzwaig (michelle.rosenzwaig@upmc.fr) Phnom Penh
Université Pierre et Marie Curie septembre 2009

DES Biologie Médicale
Cambodge - septembre 2009

CM3.2

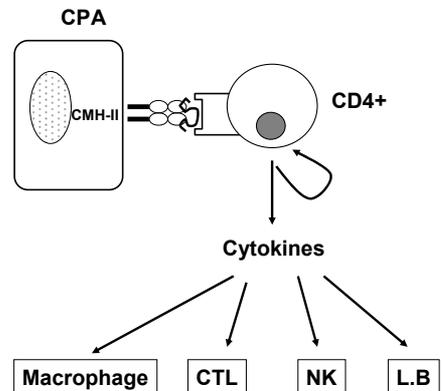
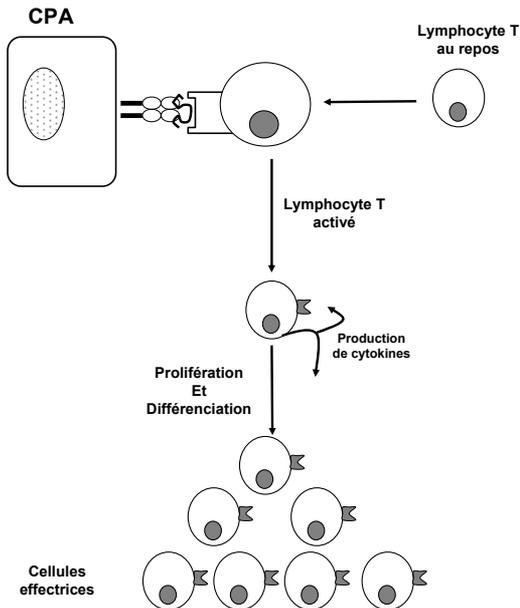
CELLULES PRESENTATRICES D'ANTIGENE
et
ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE

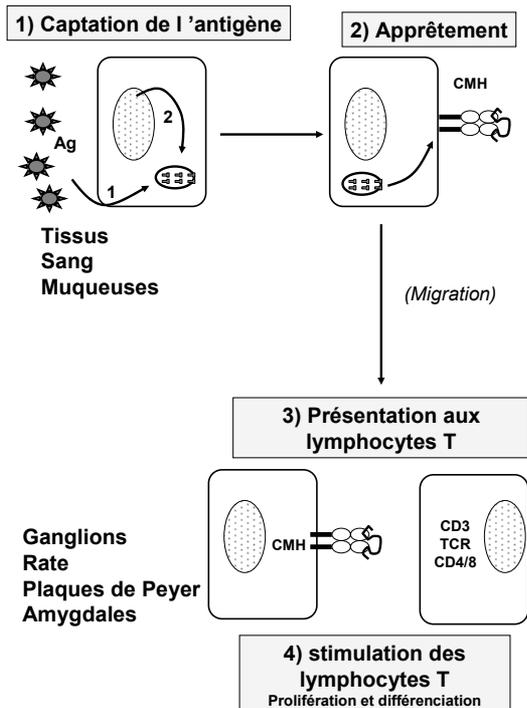
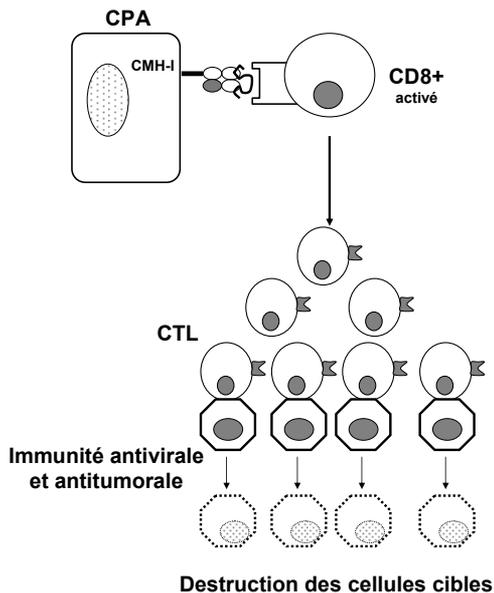


Michelle Rosenzweig
Service de Biothérapies/UPMC CNRS UMR7211 INSERM U959
Pitié-Salpêtrière - Paris - France
Michelle.rosenzweig@upmc.fr

Les CPAg aux Lymphocytes T
Les Cellules Dendritiques (DC)
Les Macrophages
Les Lymphocytes B

Conséquences de la présentation
de l'Ag aux LT





1) Captation de l'antigène et apprêtement

Récepteurs

Interactions sucre-lectines

- Mannose \Rightarrow Récepteur au Mannose
- LPS+BP \Rightarrow CD14

Opsonisation:

- C3bi-CR3 (CD11b/CD18)
- IgG- Fc γ R

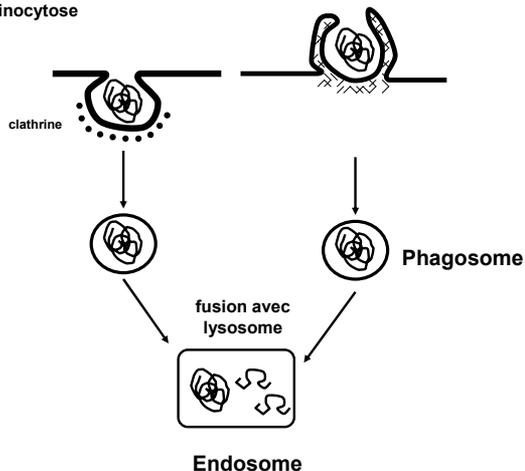
Immunoglobulines de surface (Lymphocytes B)

Phagocytose

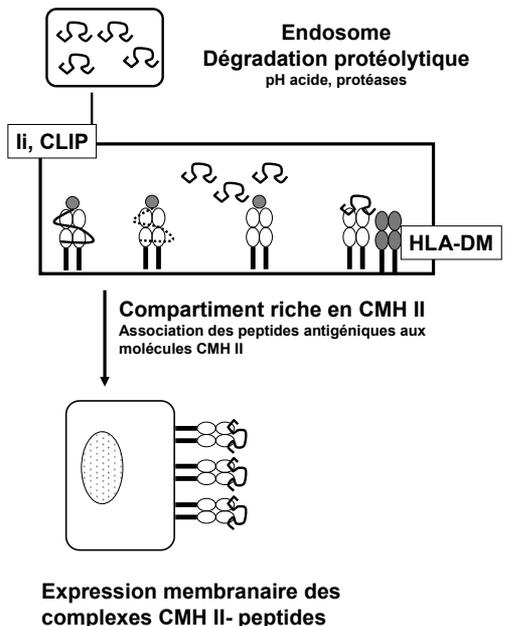
Macropinocytose

Endocytose,

Pinocytose



2) Apprêtement

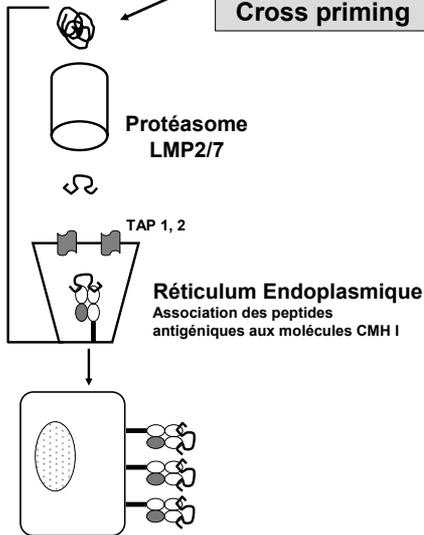


Antigènes
cellulaires
Protéines virales

Antigènes
exogènes

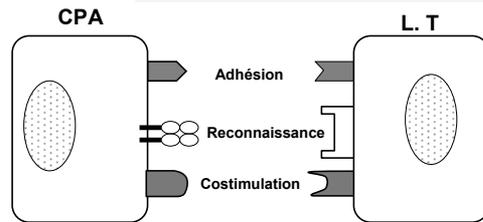
Cross priming

Cytosol



3) Présentation aux lymphocytes T

4) stimulation des lymphocytes T
Prolifération et différenciation



LFA-1 (CD11a/18)
ICAM-1 (CD54)
ICAM-1 (CD54)
VCAM (CD106)
LFA-3 (CD58)

ICAM-1 (CD54)
LFA-1 (CD11a/18)
CD43
VLA-4 (CD49d/29)
CD2

CMH-I
CMH-II

Reconnaissance
spécifique

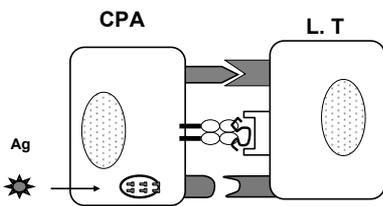
CD3
TCR
CD8
CD3
TCR
CD4

LFA-3 (CD58)
ICAM-1 (CD54)
CD40
(CD80) B7-1
(CD86) B7-2
(CD80) B7-1
(CD86) B7-2

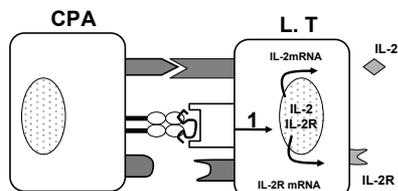
Costimulation
ligand-récepteur

CD2
LFA-1 (CD11a/18)
CD40L
CD28
CD28
CTLA-4
CTLA-4

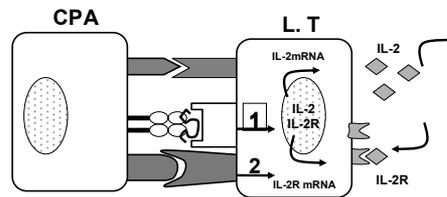
a- Adhésion et présentation de l'Ag



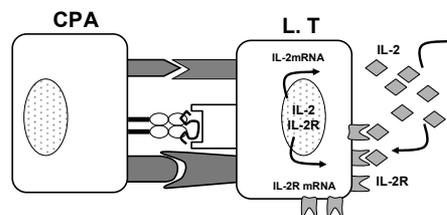
b- Reconnaissance de l'Ag et premier signal
par le TCR

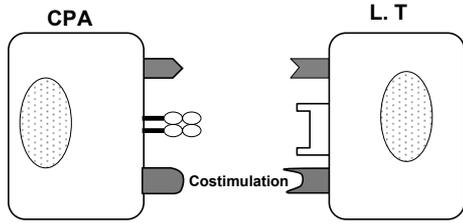


c- Costimulation



d- Prolifération et différenciation des L.T



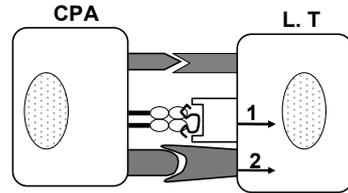


LFA-3 (CD58)		CD2
ICAM-1 (CD54)		CD40L
CD40		CD28
(CD80) B7-1	Costimulation ligand-récepteur	CD28
(CD86) B7-2		CTLA-4
(CD80) B7-1		CTLA-4
(CD86) B7-2		

CD80/CD86-CD28
Induit synthèse d'IL-2 et expression de l'IL-2R

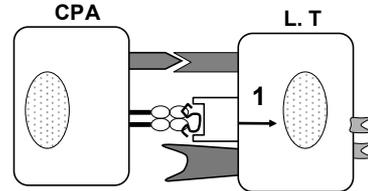
CD80/CD86-CTLA-4
Inhibition du signal de prolifération

THYMUS: tolérance centrale= sélection négative

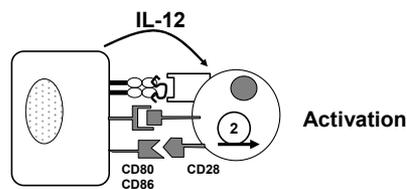
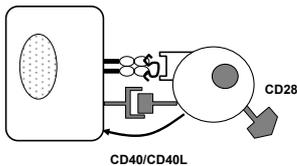
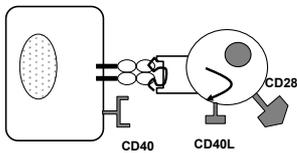
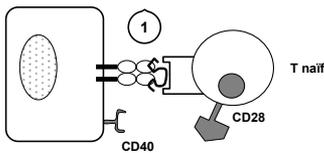


Tolérance périphérique

Anergie: absence de signal 2= absence de réponse



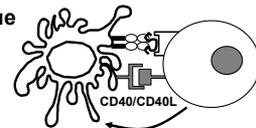
**Rôle des molécules de costimulation:
Cinétique de l'interaction APC-LT**



**Rôle des molécules de costimulation
CD40 / CD40L sur les CPAg**

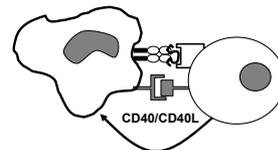
Cellule dendritique

CD80/CD86
IL-12
TNF- α



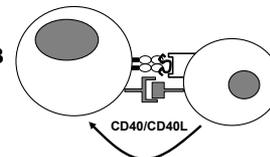
Macrophage

CD80/CD86
IL-1
IL-12
TNF- α
NO
Activité cytotoxique



Lymphocyte B

CD80/CD86
Prolifération
Différenciation
commutation isotypique



a) Présentation des antigènes associés aux CMH I aux LT CD8+

N'est pas restreinte aux seules CPAg mais à toutes les cellules qui expriment le CMH I. La stimulation des lymphocytes T CD8+ naifs n'est cependant assurée que par les cellules dendritiques

• Ag en causes

Ag du cytosol

- Ag du soi
- Ag viraux lors d'une infection replicative

Ag exogènes

- Microorganismes qui lysent la paroi du phagosome
- Macropinocytose (cross priming)

b) Présentation des antigènes associés aux CMH II aux LT CD4+

Expression des molécules du CMH II est généralement restreinte aux CPAg (dite « professionnelles »)

• Ag en causes

Ag exogènes

- Captés par endocytose, macropinocytose ou phagocytose

- 1) Cellules dendritiques
- 2) Macrophages
- 3) Lymphocytes B

Points communs

Origine hématopoïétique

Captent l'antigène, l'apprêtent et l'expriment à leur surface associé aux molécules du CMH

Expriment de façon constitutive ou inducible

- Des molécules de CMH
- Des molécules d'adhésion
- Des molécules de costimulation

Différences

Mode de capture de l'antigène

Types d'antigènes captés et présentés

Niveau d'expression

- des molécules du CMH
- molécules d'adhésion et de costimulation

Lymphocytes T stimulés

- CD4 ou CD8
- Naïf ou mémoire (réponse primaire/secondaire)

Les cellules dendritiques (DC)

1) Localisation aux portes d'entrée de l'antigène

Epiderme et muqueuses: cellules de Langerhans

Tissus: DC interstitielles

Leur recrutement dans les tissus est gouverné par l'expression de récepteurs aux chimiokines inflammatoires

2) Captation des antigènes

- Les récepteurs
 - Récepteurs au Mannose
 - FcR
 - Récepteurs au complément

- pinocytose
- phagocytose
- macropinocytose

3) Apprêtent l'Ag et migrent vers les organes lymphoïdes

Cette migration est gouvernée:

la présence locale de médiateurs de l'inflammation
diminution des récepteurs de chimiokines 'inflammatoires'
⇒ quittent les tissus;
expression de récepteurs aux chimiokines produites dans les organes lymphoïdes

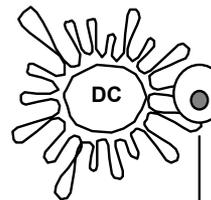
Au cours de leur migration elles subissent un processus de maturation qui se traduit par:

- Diminution capacité à capter des antigènes
- Expression membranaire et stabilisation des complexes peptides-CMH +++ (10-100x plus que les autres CPAg)
- Expression augmentée des molécules de costimulation (CD40, CD80, CD86) et d'adhésion (CD54, CD58)

4) Les DC sont les CPAg les plus puissantes

- CPAg qui peuvent induire la stimulation de LT naïfs (CD4 et CD8)

Les DC sont les CPAg les plus puissantes

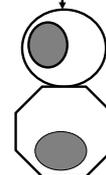


CD4 naïf

Réponse primaire +++
(T autologues + Ag nominaux)
Réponse allogénique +++

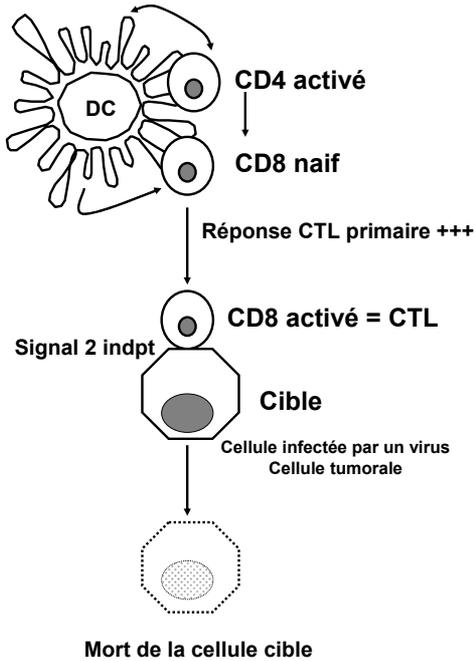
Prolifération
Différenciation

CD4
activé



Cible

Lymphocyte B, Macrophage...
(Régulation des réponses immunes)



1) Localisation

Sang et organes lymphoïdes

2) Captation des antigènes

• Récepteurs

• Immunoglobulines de surface (spécificité +++)

• Captent et présentent

• des antigènes solubles:

- toxines bactériennes, allergènes, toxiques
- antigènes bactériens et viraux

3) Interactions Lymphocyte B (CPAg)/Lymphocyte T

• Stimulation secondaire (la stimulation primaire est induite par DC)

• Rôle important dans la régulation de la réponse immune humorale

1) Localisation

- Sang = monocytes (précurseurs des macrophages)
- Organes lymphoïdes
- tissus conjonctifs et cavités corporels

2) Captation des antigènes

• Récepteurs

• Récepteurs au Mannose

• CD14

• FcR

• Récepteurs au complément

• Phagocytose +++

• Captent et présentent des antigènes particulaires

• bactéries extracellulaires

3) Interactions macrophage (CPAg)/Lymphocyte T

• Stimulation secondaire (la stimulation primaire est induite par DC)

• Rôle important et dans les phases effectrices de la réponse immune cellulaire

• Jouent également un rôle important au cours de la réponse immune innée

• Les macrophages sont distribués dans de nombreux tissus mais ne sont pas tous des CPAg

Les CPAg aux Lymphocytes B Les cellules folliculaires dendritiques

Origine fibroblastique (?)

Distribution: follicules des organes lymphoïdes

Captent des antigènes sous formes de complexes immuns grâce à leurs FcR et récepteurs au complément

Présentent des Ag natifs sans l'apprêter (pas de présentation associées aux molécules du CMH)

Peuvent conserver des Ag à leur surface pendant très longtemps

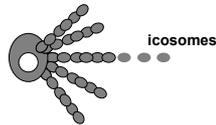
Rôle dans:

- la formation des centres germinatifs
- la sélection des clones B de haute affinité
- la constitution et le maintien d'un pool de lymphocytes B mémoires

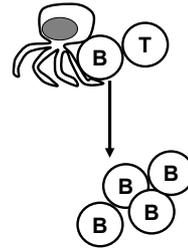
Type I



Type II = Beaded FDC

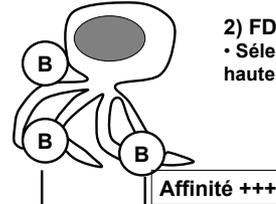


Dans le centre germinatif



1) LT/LB

- Prolifération
- Mutations somatiques
- Commutation isotypique



2) FDC/B

- Sélection des clones de haute affinité pour l'Ag

Mort



Survie



Plasmocytes
(Moelle)

B mémoires