DES de Biologie Médicale

Enseignement d'Immunologie

CM3.2

Cellules présentatrices d'antigène et activation lymphocytaire

Michelle Rosenzwajg (michelle.rosenzwajg@upmc.fr)
Université Pierre et Marie Curie

Phnom Penh
septembre 2009

DES Biologie Médicale
Cambodge - septembre 2009

CM3.2

CELLULES PRESENTATRICES D'ANTIGENE et ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE

Michelle Rosenzwajg
Service de Biothérapies/UPMC CNRS UMR7211 INSERM U959
Pitié-Salpétrière - Paris - France
Michelle.rosenzwajg@upmc.fr

Les CPAg aux Lymphocytes T

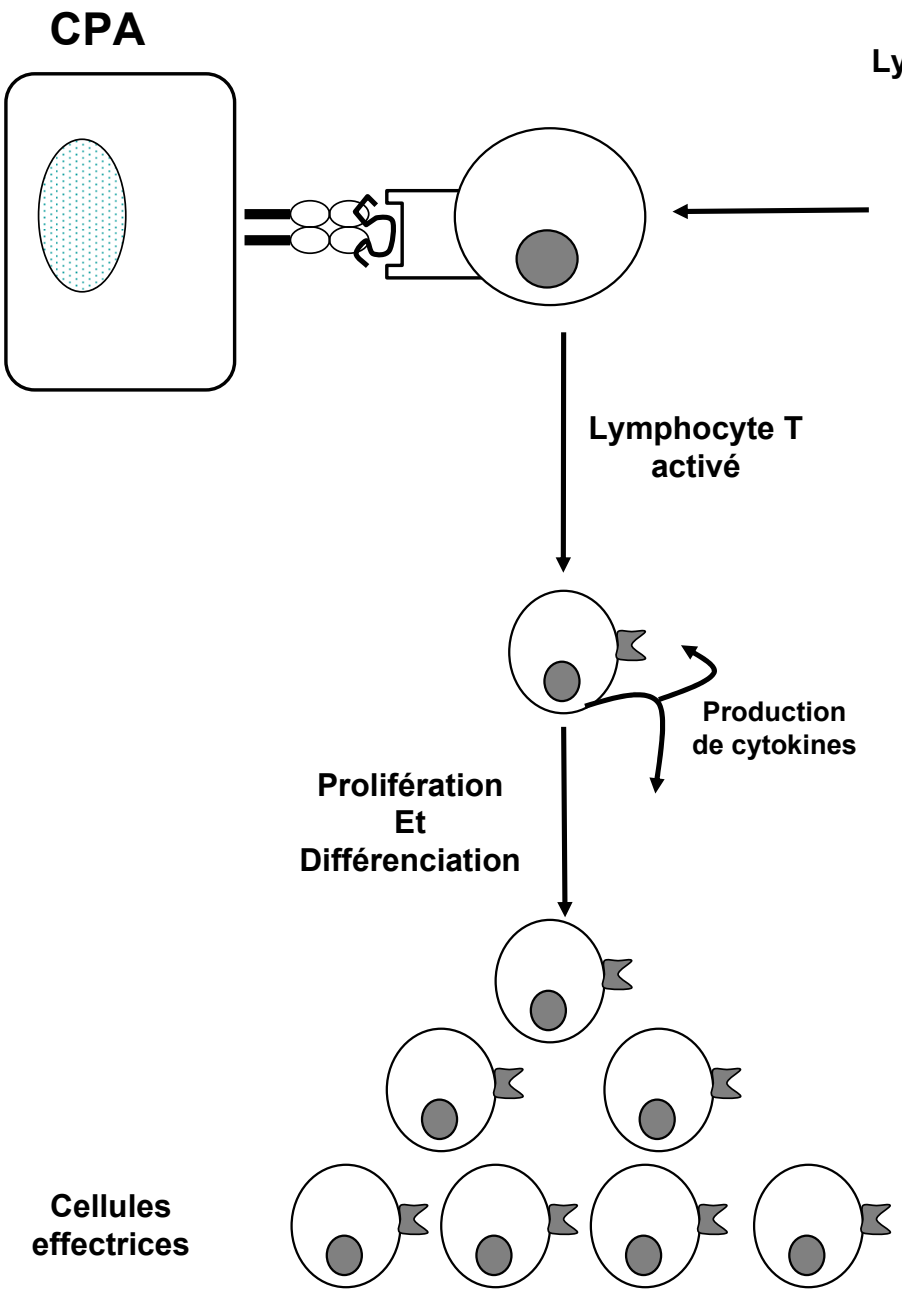
Les Cellules Dendritiques (DC)

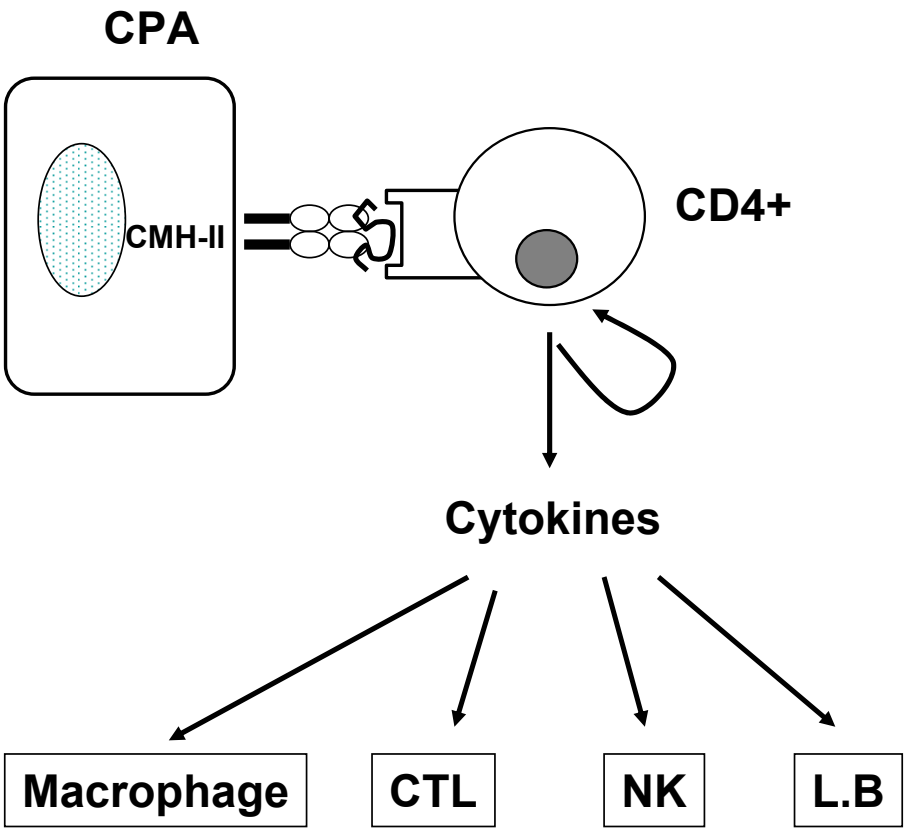
Les Macrophages

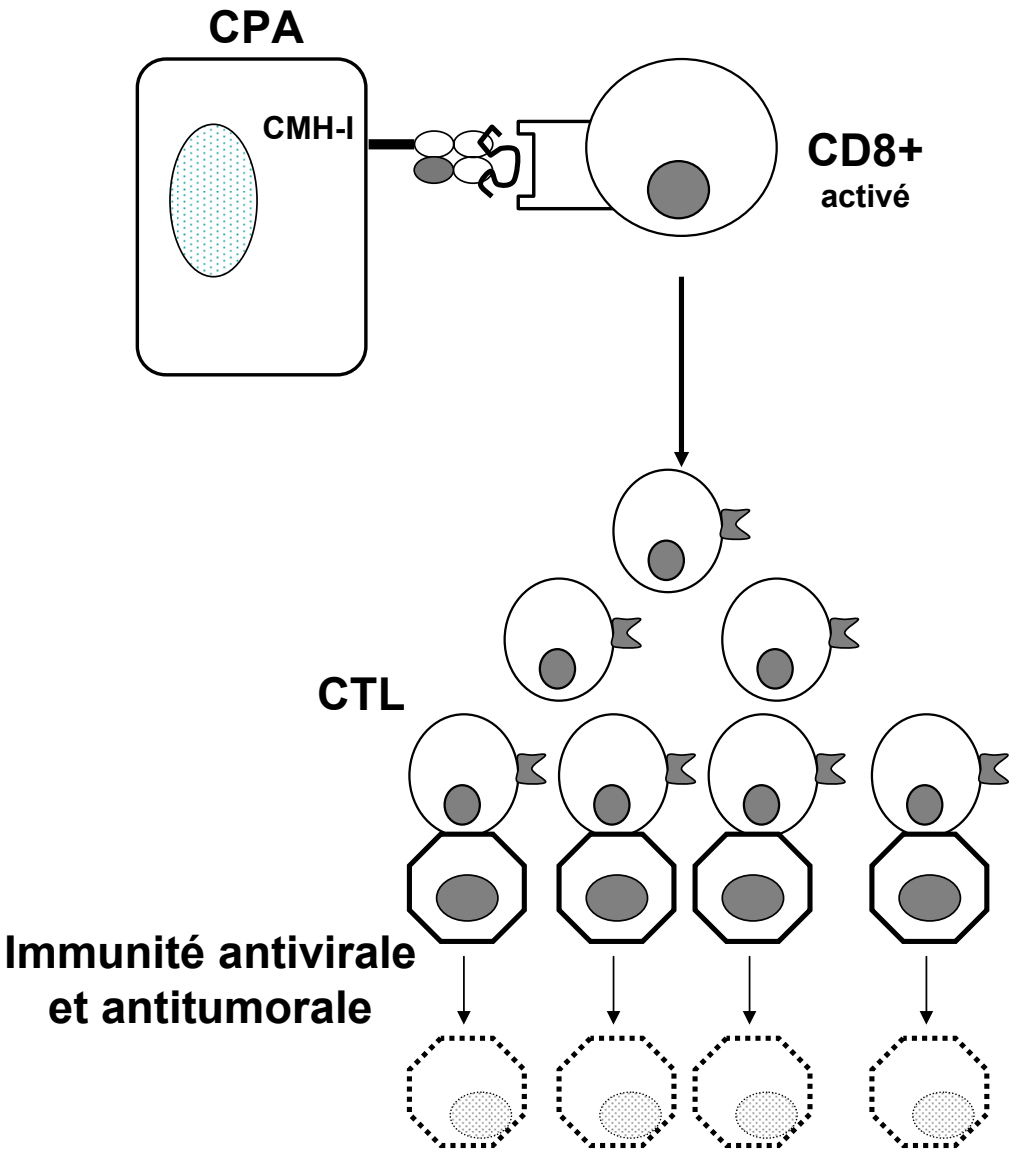
Les Lymphocytes B

Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge 2009

Conséquences de la présentation de l 'Ag aux LT



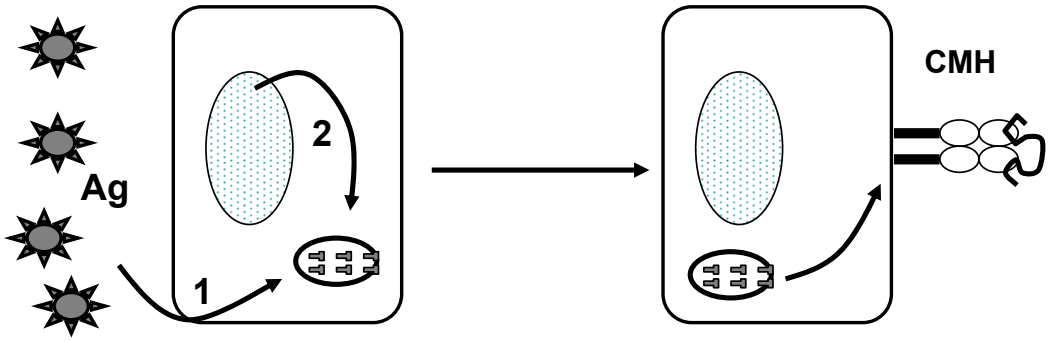

CPA
CMH-II
CD4+
Cytokines
Macrophage
CTL
NK
L.B


CPA
CMH-I
CD8+
activé
CTL
Immunité antivirale
et antitumorale
Destruction des cellules cibles

Les CPAg aux lymphocytes T

1) Captation de l 'antigène

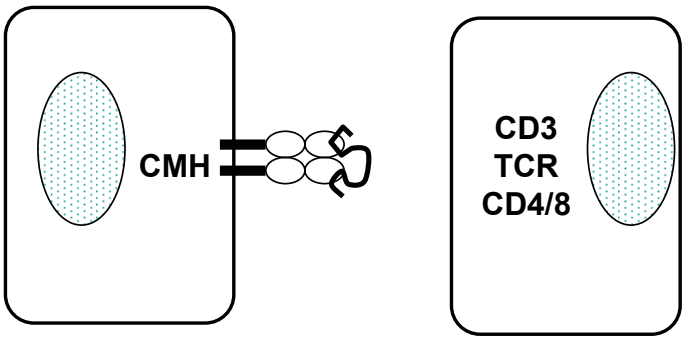
2) Apprêtement



Tissus
Sang
Muqueuses

(Migration)

3) Présentation aux lymphocytes T



Ganglions
Rate
Plaques de Peyer
Amygdales

4) stimulation des lymphocytes T
Prolifération et différenciation

1) Captation de l 'antigène et apprêtement

Récepteurs

Interactions sucre-lectines

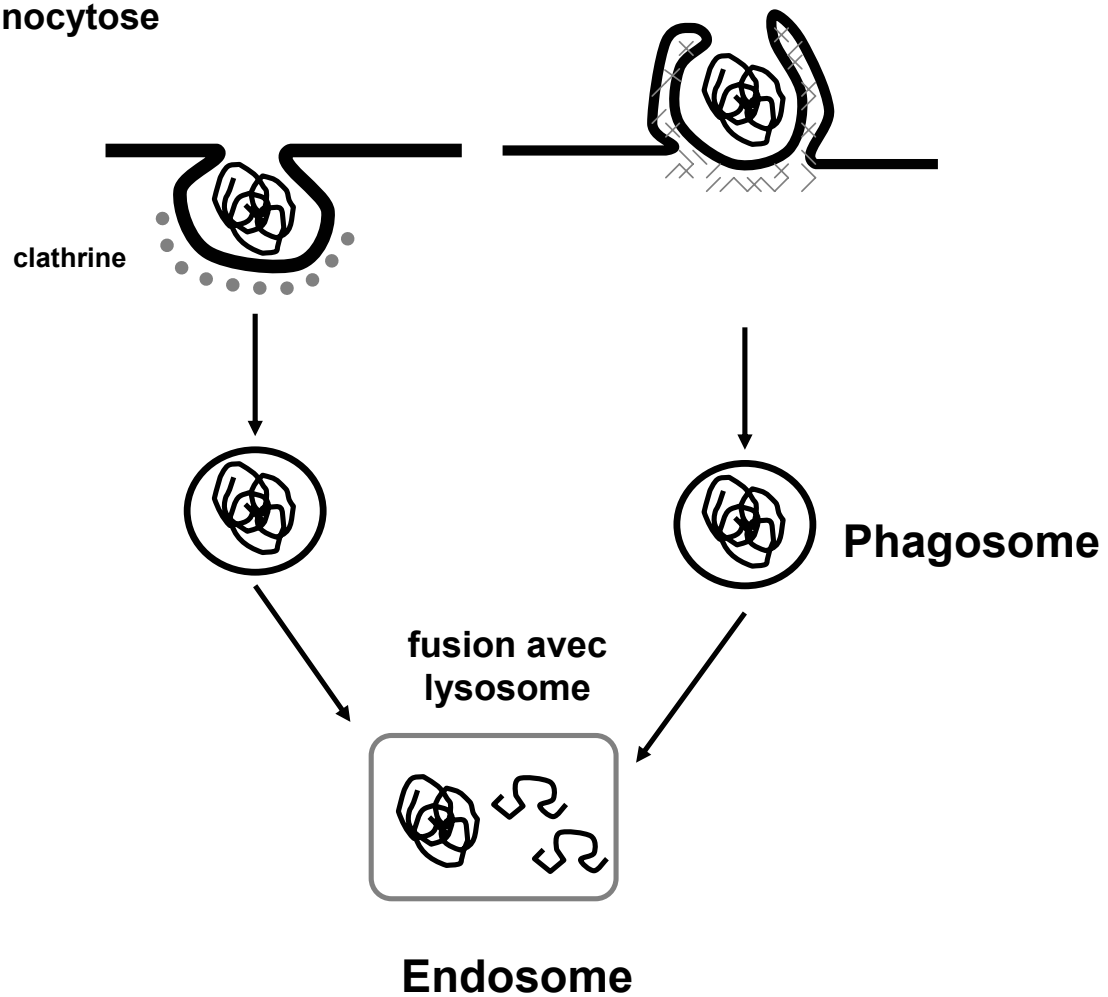
- **Mannose => Récepteur au Mannose**
- **LPS+BP => CD14**

Opsonisation:

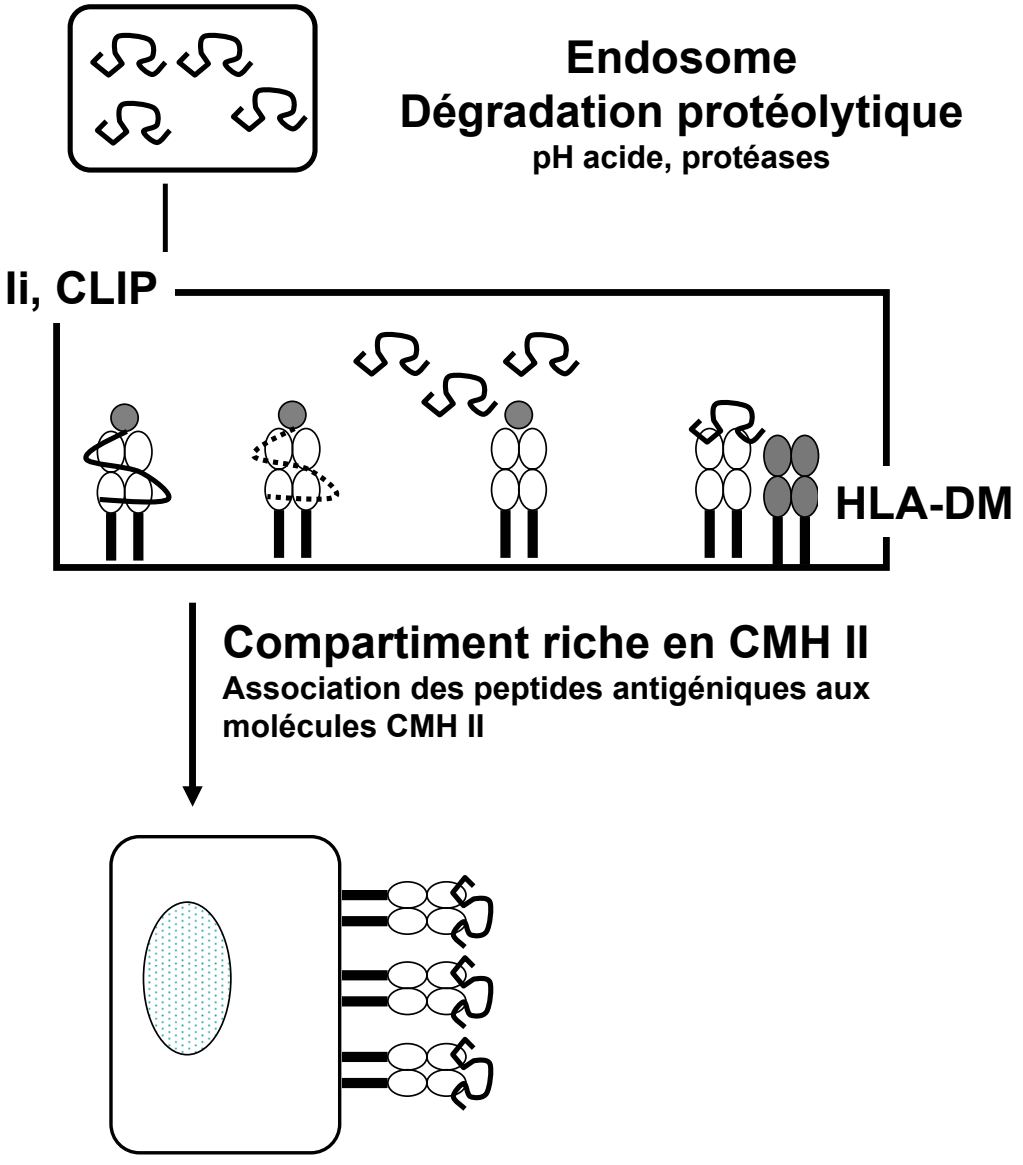
- **C3bi-CR3 (CD11b/CD18)**
- **IgG- FcγR**

Immunoglobulines de surface (Lymphocytes B)

Phagocytose
Macropinocytose
Endocytose,
Pinocytose



2) Apprêtement

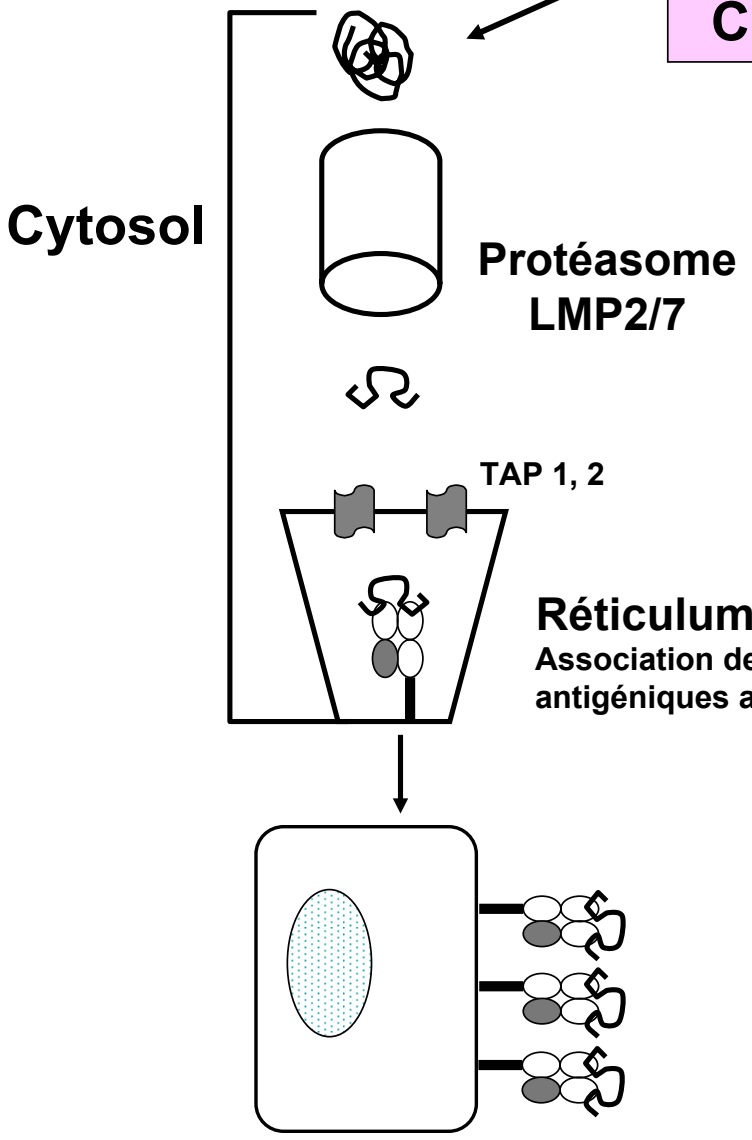


Expression membranaire des complexes CMH II- peptides

Antigènes cellulaires
Protéines virales

Antigènes exogènes

Cross priming

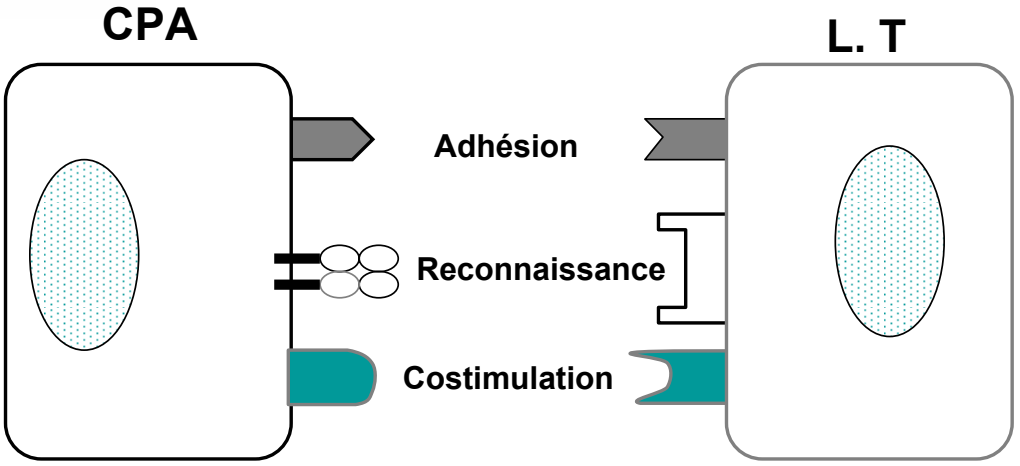


Expression membranaire des complexes MHC I- peptides

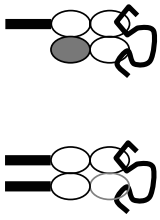
3) Présentation aux lymphocytes T

4) stimulation des lymphocytes T

Prolifération et différenciation



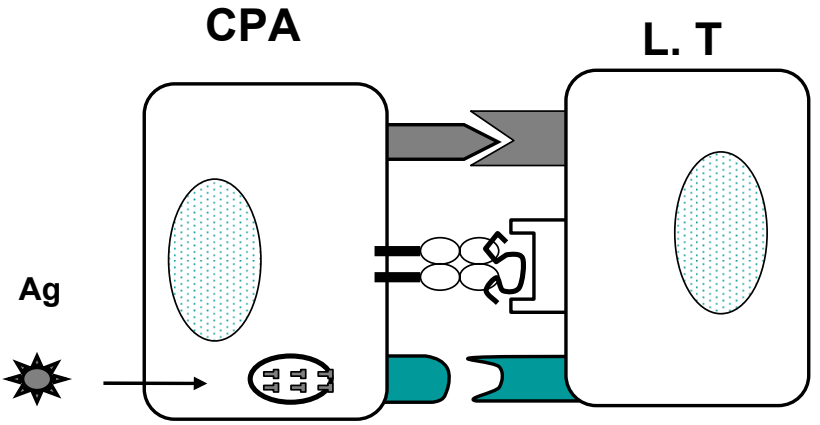
LFA-1 (CD11a/18 ICAM-1 (CD54) ICAM-1 (CD54) VCAM (CD106) LFA-3 (CD58)	Adhésion ligand-récepteur	ICAM-1 (CD54) LFA-1 (CD11a/18) CD43 VLA-4 (CD49d/29) CD2



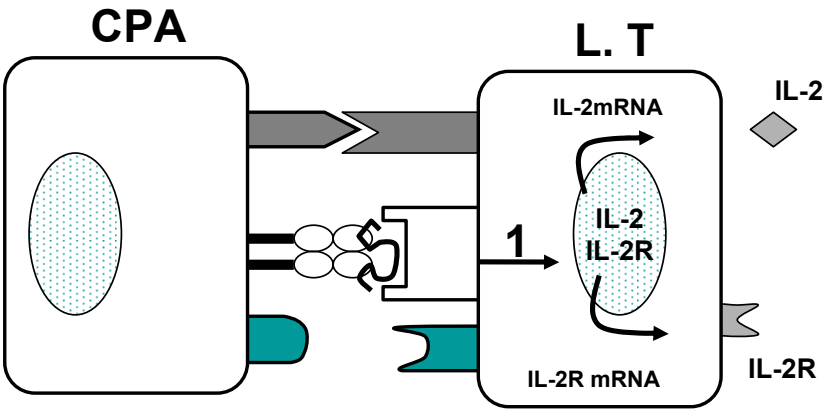
CMH-I CMH- II	Reconnaissance spécifique	CD3 TCR CD8 CD3 TCR CD4

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

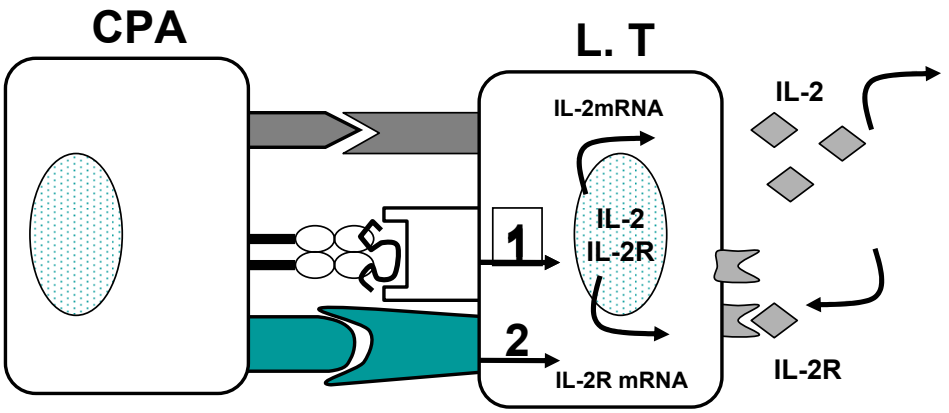
a- Adhesion et présentation de l ’Ag



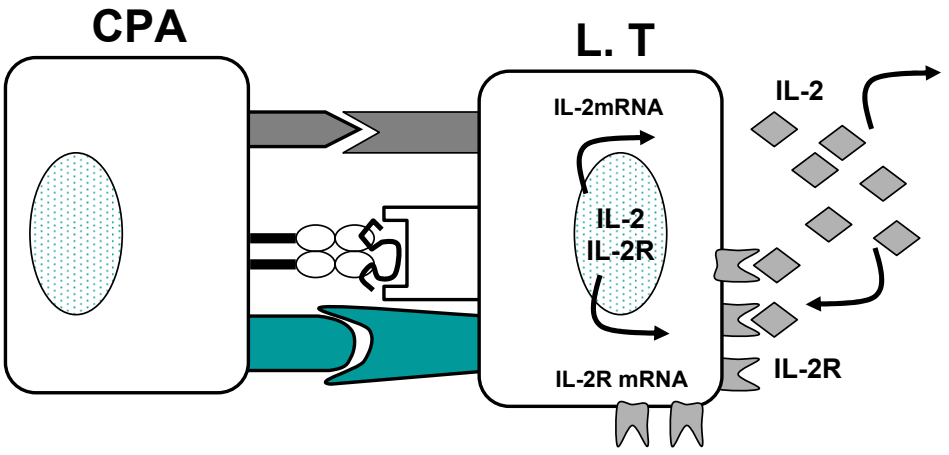
b- Reconnaissance de l ’Ag et premier signal par le TCR

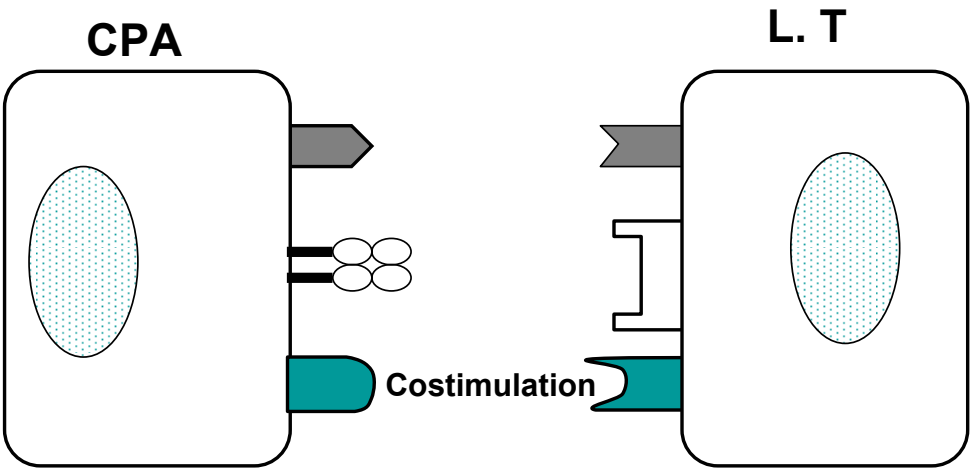


c- Costimulation



d- Prolifération et différenciation des L.T





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

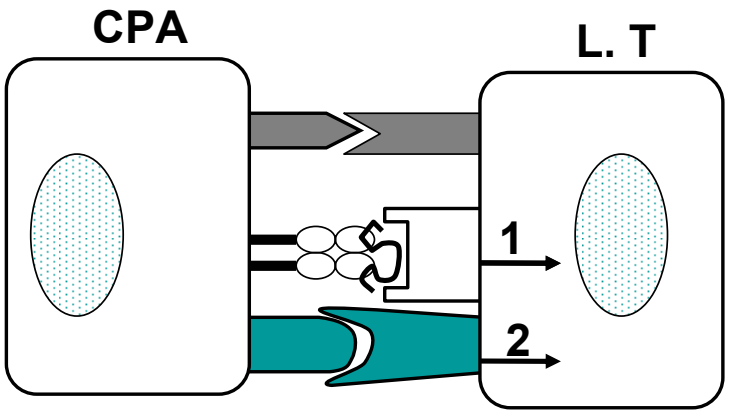
CD2
LFA-1 (CD11a/18)
CD40L
CD28
CD28
CTLA-4
CTLA-4

CD80/CD86-CD28
Induit syntèse d ’IL-2 et expression de l ’IL-2R

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

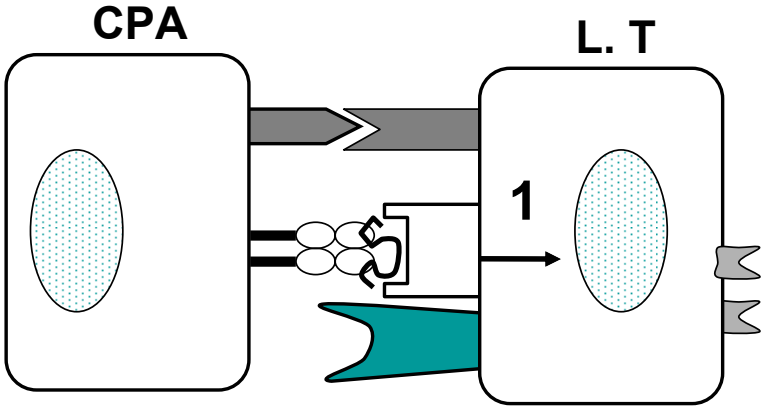
e-Tolérance et Costimulation (2nd signal)

THYMUS: tolérance centrale= séléction négative

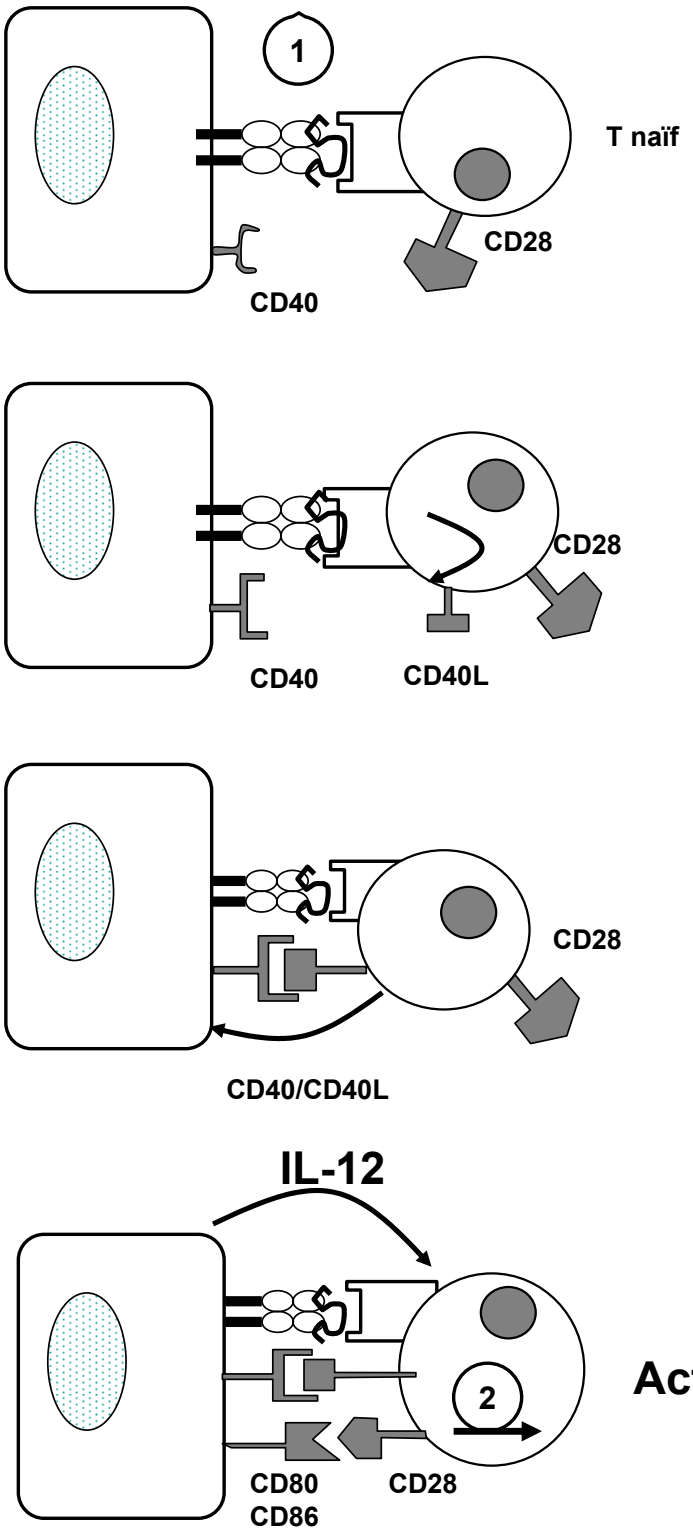


Tolérance périphérique

Anergie: absence de signal 2= absence de réponse



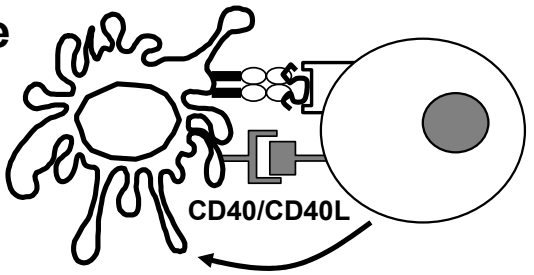
Rôle des molécules de costimulation: Cinétique de l'interaction APC-LT



Rôle des molécules de costimulation CD40 / CD40L sur les CPAg

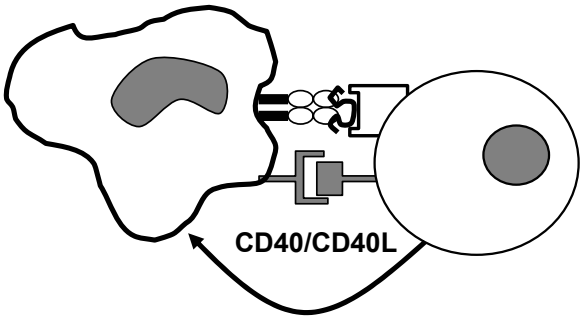
Cellule dendritique

CD80/CD86
IL-12
TNF-α



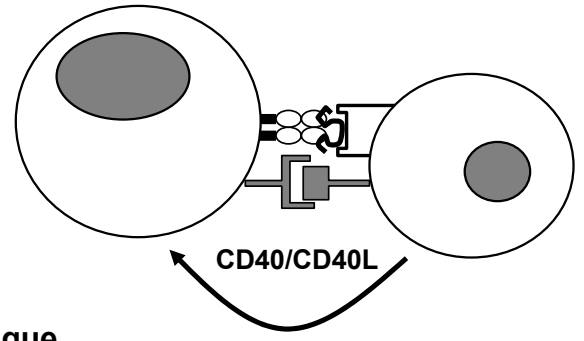
Macrophage

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+ naïfs n'est cependant assurée que par les cellules denditiques

- ***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**
  - **Macropynocytose (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**

Les CPAg aux lymphocytes T

1) Cellules dendritiques
2) Macrophages
3) Lymphocytes B

Points communs

Origine hématopoïétique

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

Expriment de façon constitutive ou inductible
- **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 gouverné:

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**

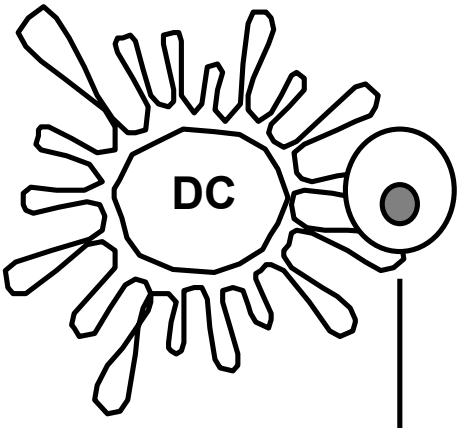
- **Expression membranaire et stabilisation des complexes peptides-CMH +++ (10-100x plus que les autres CPAg)**

- **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

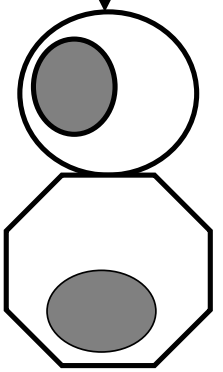


CD4 naif

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

Prolifération
Différenciation

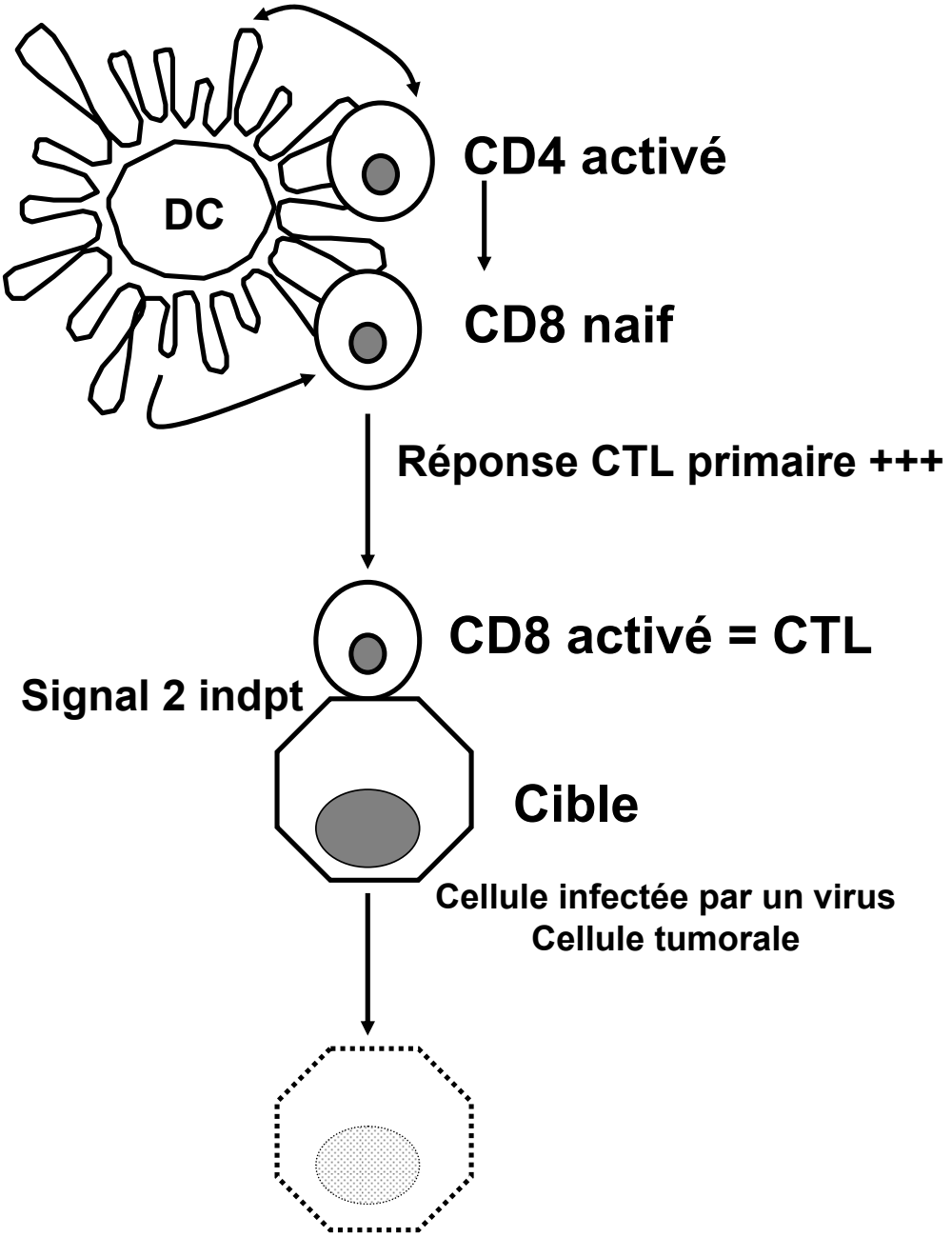
CD4 activé



Cible

Lymphocyte B, Macrophage…
(Régulation des réponses immunes)

Les DC sont les CPAg les plus puissantes
Rôle dans l'immunité antivirale+++



Mort de la cellule cible

Les lymphocytes B

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

Les macrophages

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 (FDC)

Michelle Rosenzwajg – DES Cambodge 2009

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

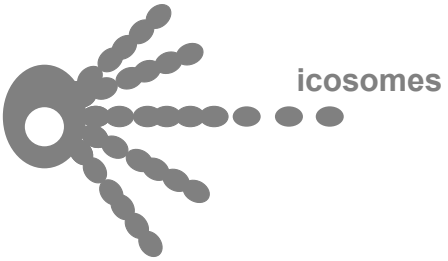
Peuvent conserver des Ag à leur surface pendant très longtemps

Rôle dans:

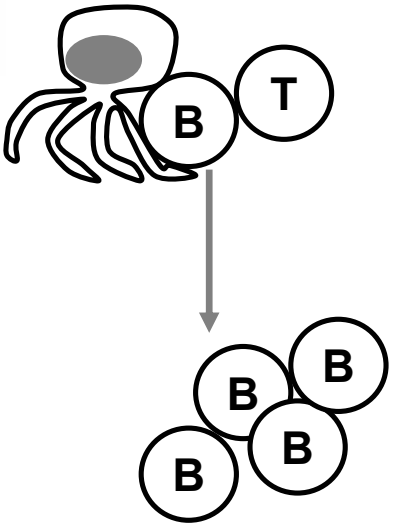
- **la formation des centres germinatifs**
- **la sélection des clones B de haute affinité**
- **la constitution et le maintien d 'un pool de lymphocytes B mémoires**

Type I

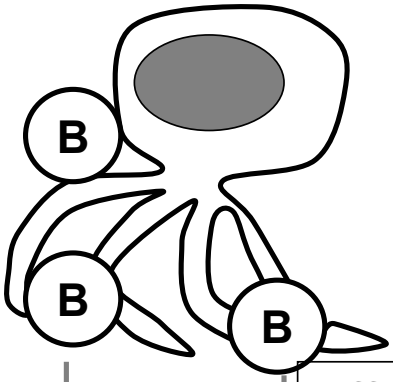
Type II = Beaded FDC



Dans le centre germinatif



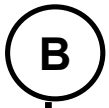
1) LT/LB
- **Prolifération**
- **Mutations somatiques**
- **Commutation isotypique**



2) FDC/B
- **Sélection des clones de haute affinité pour l'Ag**

Affinité +++

Mort



Survie

Plamocytes (Moelle)

B mémoires