

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

DES Biologie Médicale
Cambodge - septembre 2009

CM3.3a

**Phase effectrice des cellules T et régulation:
lymphocytes T auxiliaires**

Bertrand Bellier
UPMC CNRS
Immunology immunopathology Immunotherapy
P88-Sapètrière - Paris - France
bertrand.bellier@upmc.fr

i³
immunology
immunopathology
immunotherapy

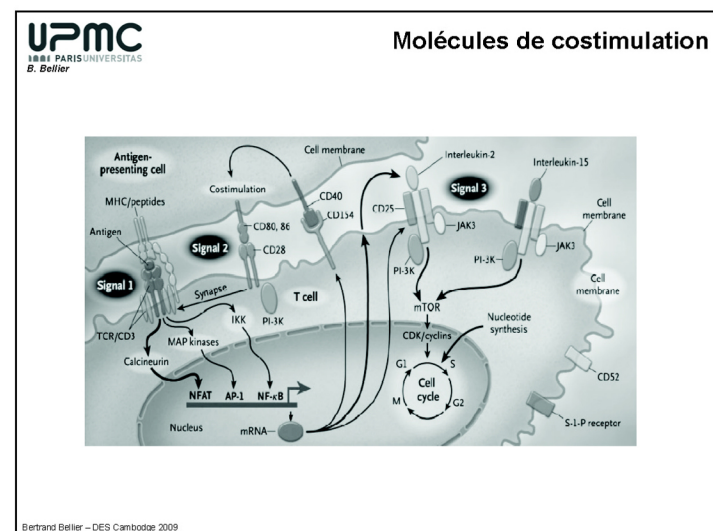
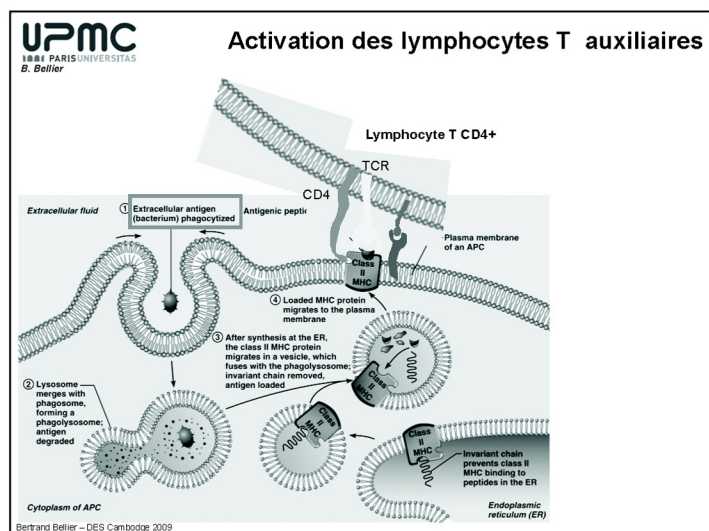
Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

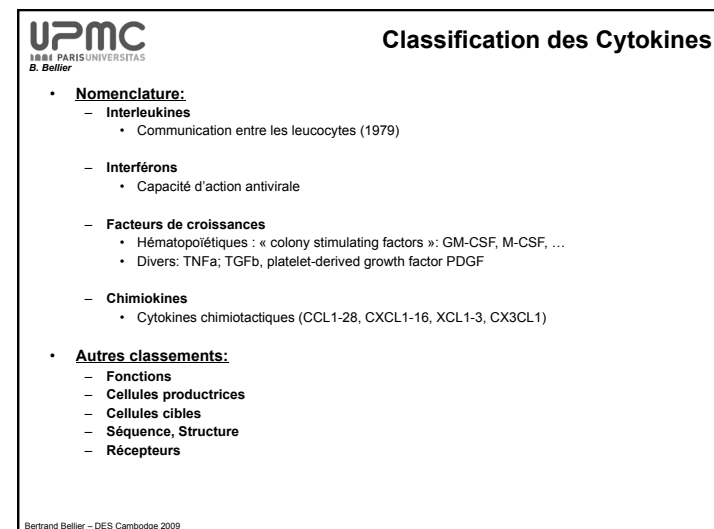
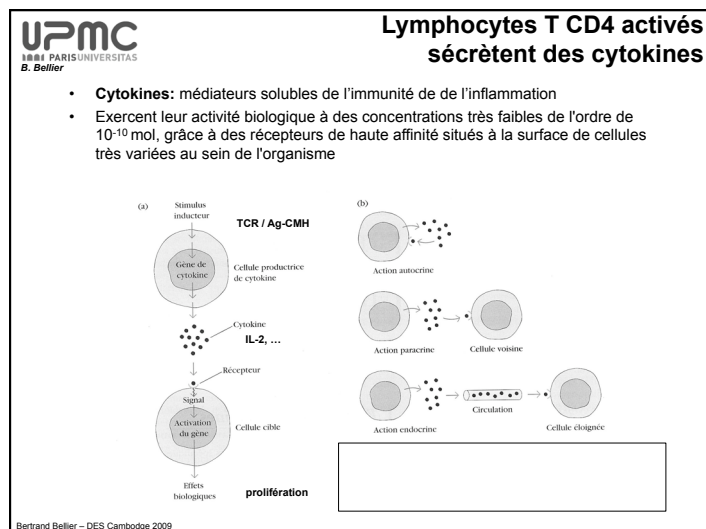
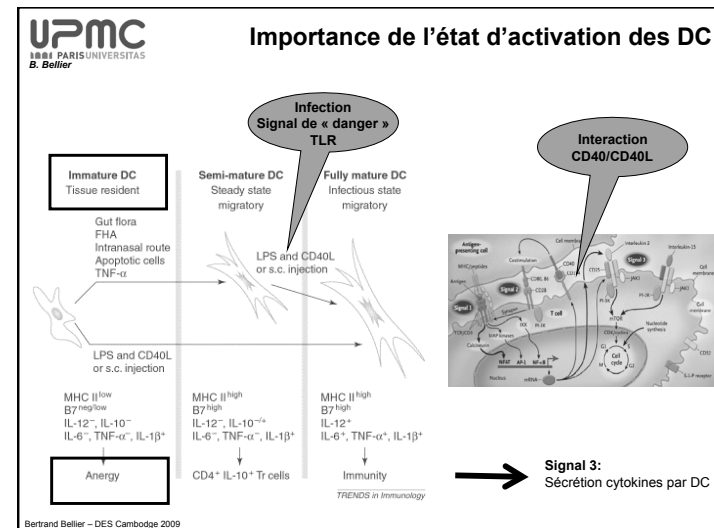
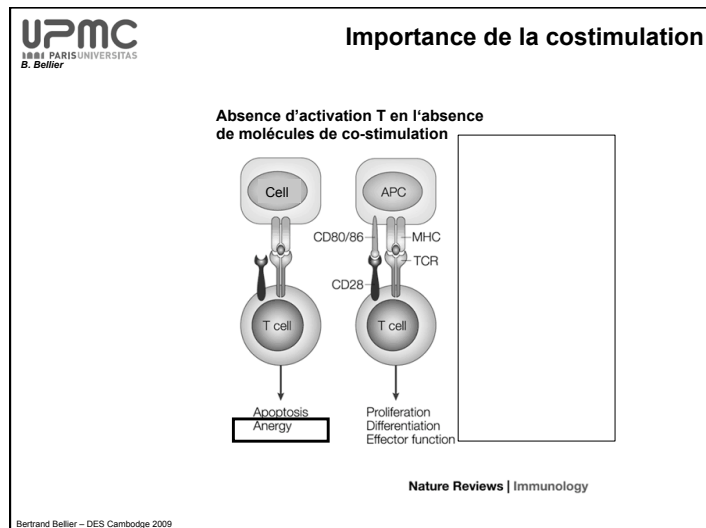
UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Plan

- Activation des lymphocytes T auxiliaires
- Différenciation et fonctions effectrices
 - Cytokines
 - IL-2 et expansion clonale
 - Th1
 - Th2
 - Th17
- Notion de suppression
 - Th3
 - T régulateurs

Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009





UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Récepteur des cytokines

Plusieurs types

Voie de signalisation par JAK et STAT

IL-2 receptor subfamily (common γ subunit)

Propriétés générales des récepteurs des cytokines

- Faiblement exprimés
- Haute affinité: $K_d = 10^{-9}$ à 10^{-12}
- Réponse à de faibles doses

Récepteur type I:
ss-unités de fixation + ss-unité de transduction du signal (chaîne gamma-C du R-IL2)

Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Propriétés générales des cytokines

Propriété	Mécanisme
Production transitoire en réponse à un antigène	Signaux TCR + costimulation induisent transcription des gènes codant pour les cytokines
Action autocrine et paracrine	Activation induit simultanément l'expression des cytokines et des récepteurs par la même cellule
Action pléiotrope	Nombreux types cellulaires expriment des récepteurs spécifiques à une cytokine particulière
Redondance	De nombreuses cytokines utilisent les mêmes voies de signalisation

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Propriétés générales des cytokines

Actions biologiques de certaines cytokines		
Cytokine	Action principale	Source cellulaire
IL-2	Prolifération des lymphocytes T	T CD4+ et CD8+
IL-4	Commutation des Ly B	T CD4+ et mastocytes
IL-5	Activation éosinophiles	T CD4+ et mastocytes
IFN-γ	Activation macrophages	T CD4+, T CD8+, NK
TGF-β	Inhibition de l'activation des Ly T	T CD4+ (Th3)
IL-10	Inhibition de l'activation des Ly T	T CD4+ (Tr1)

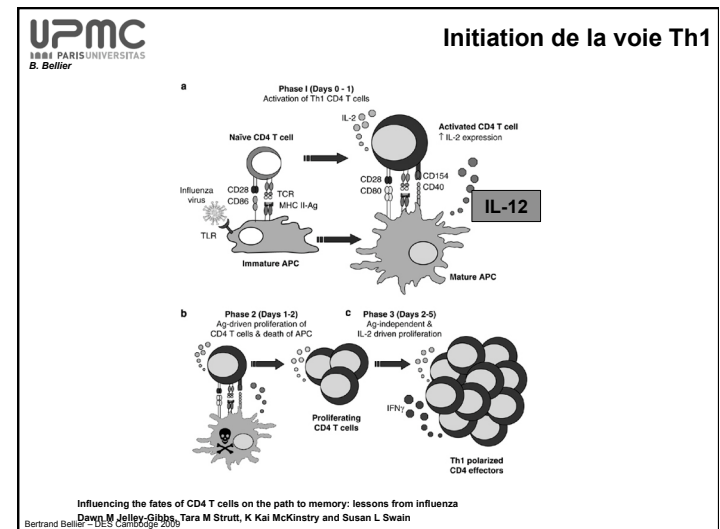
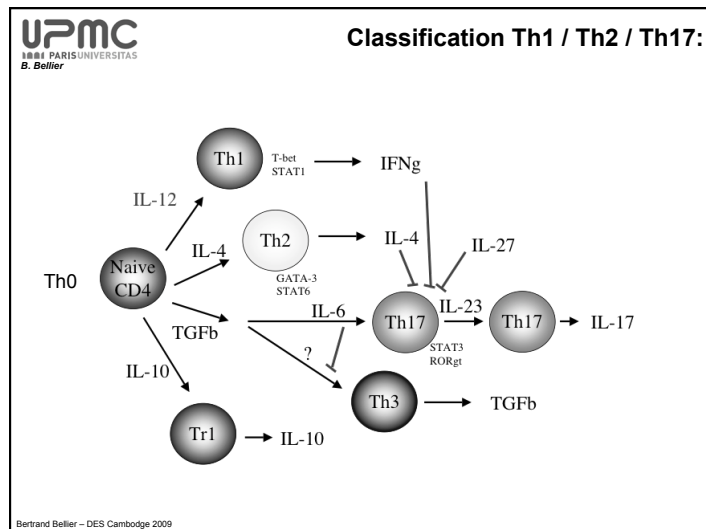
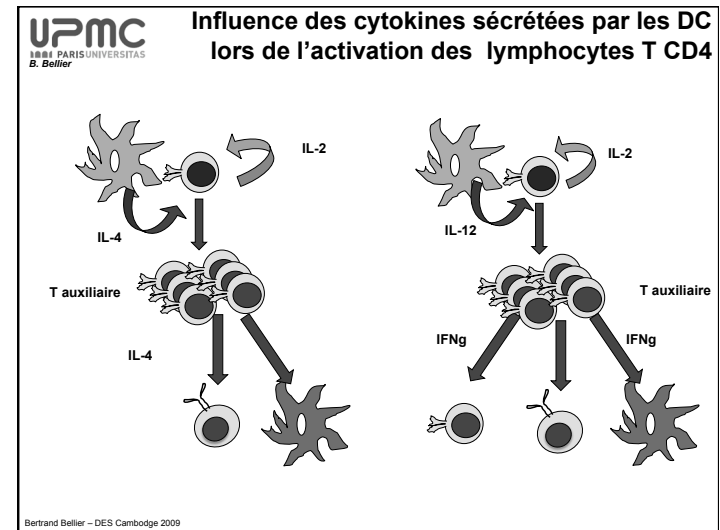
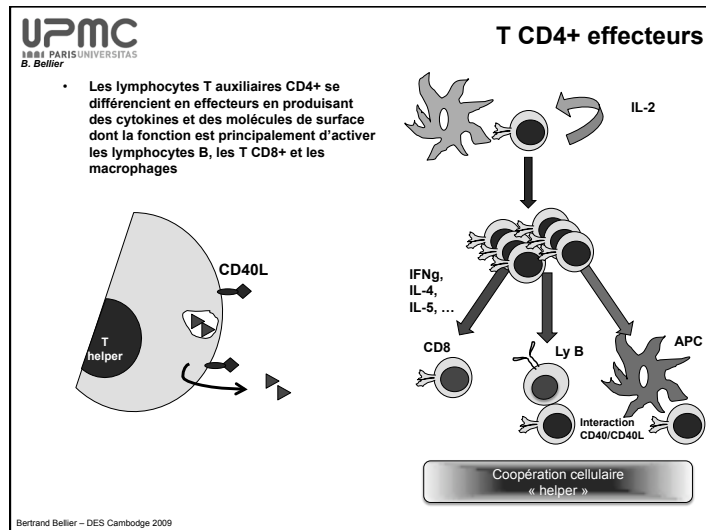
Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

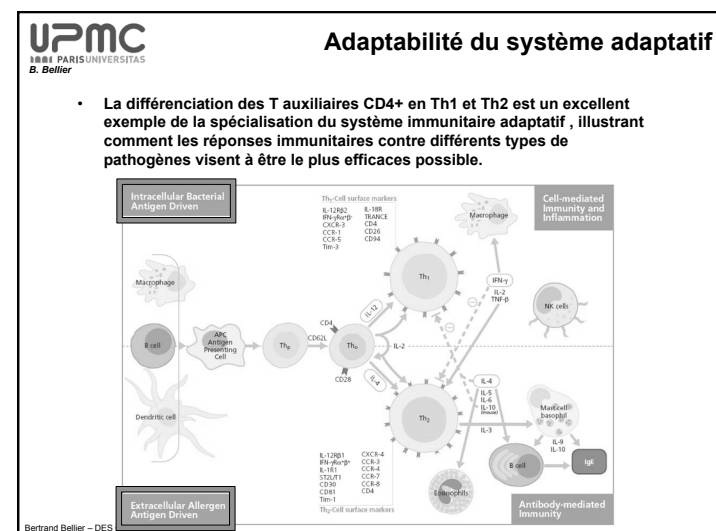
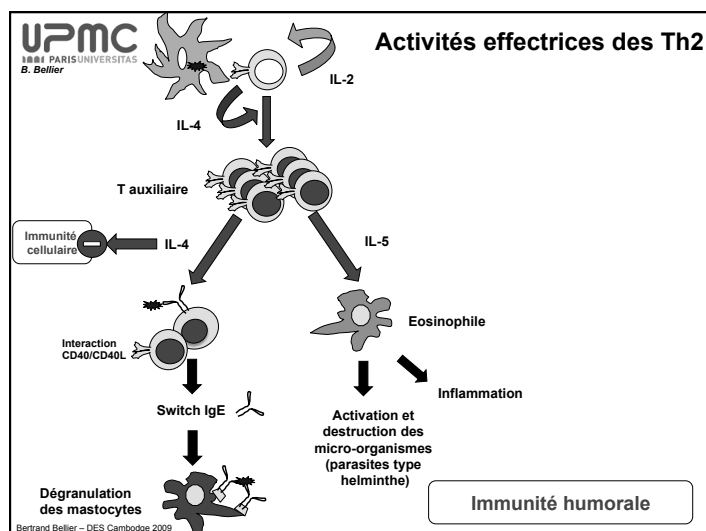
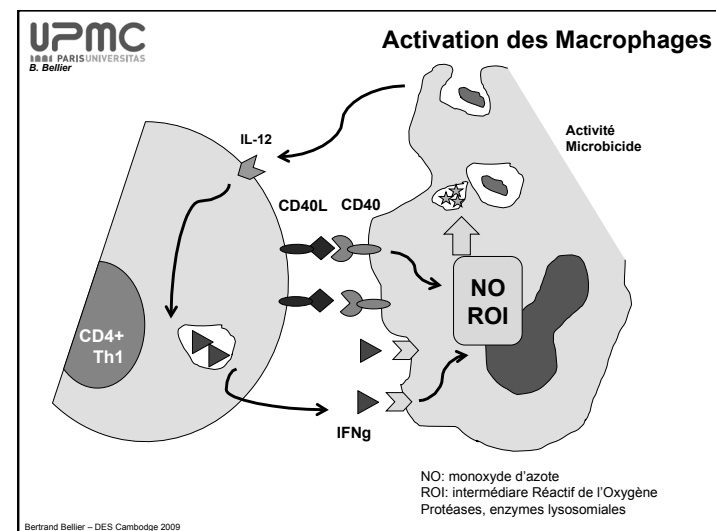
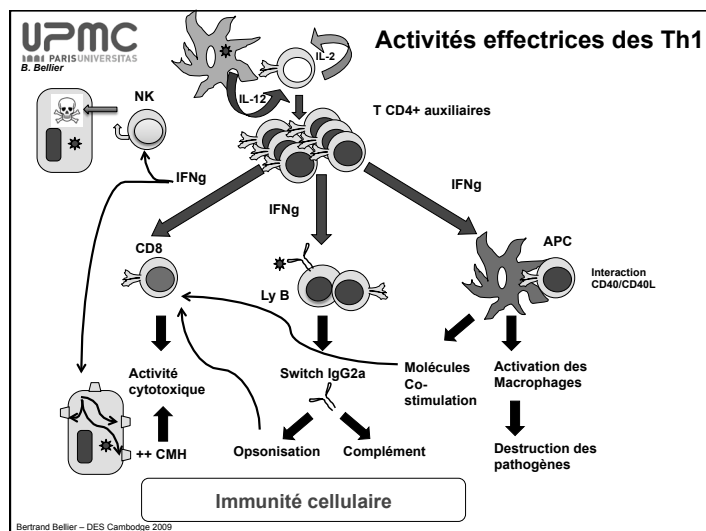
UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

L'IL-2: un facteur de croissance

- Première cytokine à être produite par le T CD4+
- 1-2h après l'activation
- Expression simultanée du récepteur de haute affinité (troisième chaîne, alpha)
- Action sur les T CD4+ et CD8+ activés

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009





UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Cytokines anti-inflammatoires ou immunosuppressives

- **Cytokines immunosuppressives**
 - **IL-10**: LyT CD4+ Tr1, Mono, Macro, LyB
 - **TGF-β**: LyT CD4+ Th3, tout type cellulaire,
- **Actions:**
 - **Inhibition de production des cytokines pro-inflammatoires:**
 - Régulation négative de la voie Th1
 - **Induit baisse d'expression des molécules MHC II, costimulation (B7), molécules d'adhésion (ICAM-1) à la surface des APC**
 - **Inhibition activité microbienne du Macro, PNneutro**

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Lymphocytes T suppresseurs

Les lymphocytes Th3

- sous-groupe de lymphocytes TCD4+ qui sécrètent du TGF-β (ainsi que de l'IL-4 et de l'IL-10),
- régulent à la baisse les Th1 et les Th2, favorisent la sécrétion d'IgA par les plasmocytes,
- Leur différenciation dépend de la présence de TGF-β, d'IL-4, d'IL-10 et du blocage de l'IL-12, ainsi que de l'expression à leur surface de CD86 et de CTLA-4.
- Ces clones Th3 émergent surtout après pénétration de l'antigène par voie orale.
- Leurs cibles ne sont pas les T effecteurs mais plutôt les cellules présentatrices en contact avec ces derniers, la libération de TGF-β induisant un mécanisme de suppression paracrine sur celles-ci.

Les lymphocytes Tr1

- La production de taux élevés d'IL-10
- suppriment la réponse immune par contacts cellulaires directs et/ou par sécrétion de cytokines.
- faible capacité à proliférer (du fait des hautes concentrations d'IL-10.
- se différencient après contacts avec des cellules présentatrices synthétisant de grandes quantités d'IL-10.
- Cette situation est surtout rencontrée lorsque la cellule dendritique est encore assez « naïve », que l'antigène est en *faible concentration*, et que les contacts entre cellule présentatrice et lymphocyte TCD4+ sont *répétés*.

	Th1	Th2	Th3	Tr1	CD25 ^{hi} (dnp)
Interferon gamma	+++	-	+/-	+	+/-
IL-4	-	+++	+/-	-	+/-
TGF-β	+/-	+/-	+++	++	+/-
IL-10	-	++	+/-	+++	++
Growth	IL-2	IL-2/IL-4	IL-2	IL-2/TGF-β	IL-2
B helper	IgG2a	IgG1/IgE	IgA	IgA	IL2+++
Suppression	Th2	Th1	Th1 ou 2	Th1	Th1 or 2
Proliferation	+++	++	+/- (IL-15)	IL-2	++
Affinity for self	+/-	+/-	+	+	+++

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Lymphocytes T régulateurs naturels CD4+ CD25+

- **Ly T régulateurs:**
 - CD4+ spécifiques des antigènes du soi
 - D'origine thymique
 - Après activation, inhibent les cellules avoisinantes
 - Action locale, par contact cellulaire: action suppressive de proximité
 - Rôle dans maintien de la tolérance périphérique
 - Préviennent l'apparition des MAI
 - 5-10% des T périphériques

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Rôle physiologique des Treg

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

