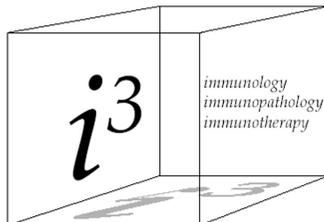


DES Biologie Médicale
Cambodge - septembre 2009

CM3.3a

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

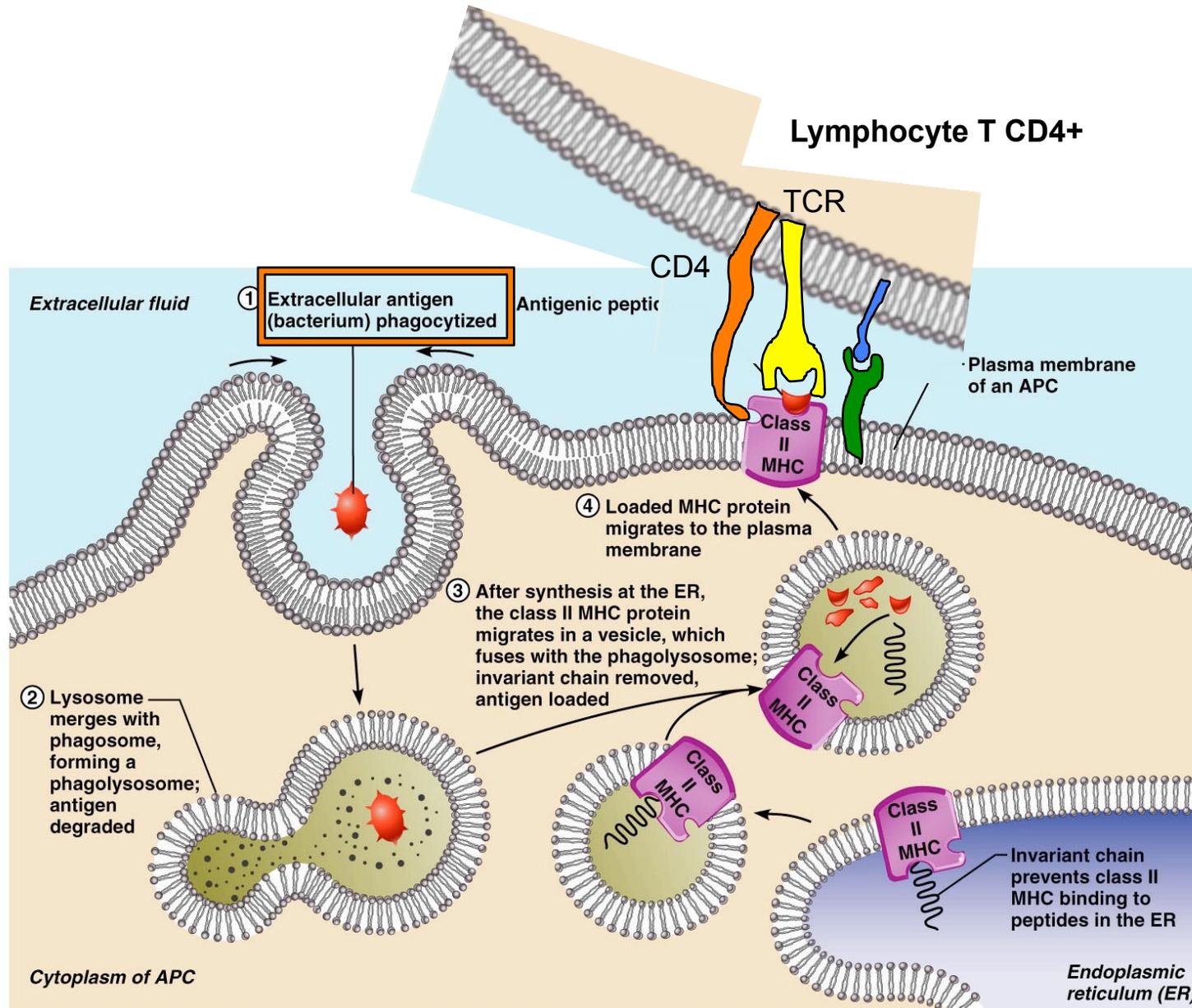


- **Activation des lymphocytes T auxiliaires**

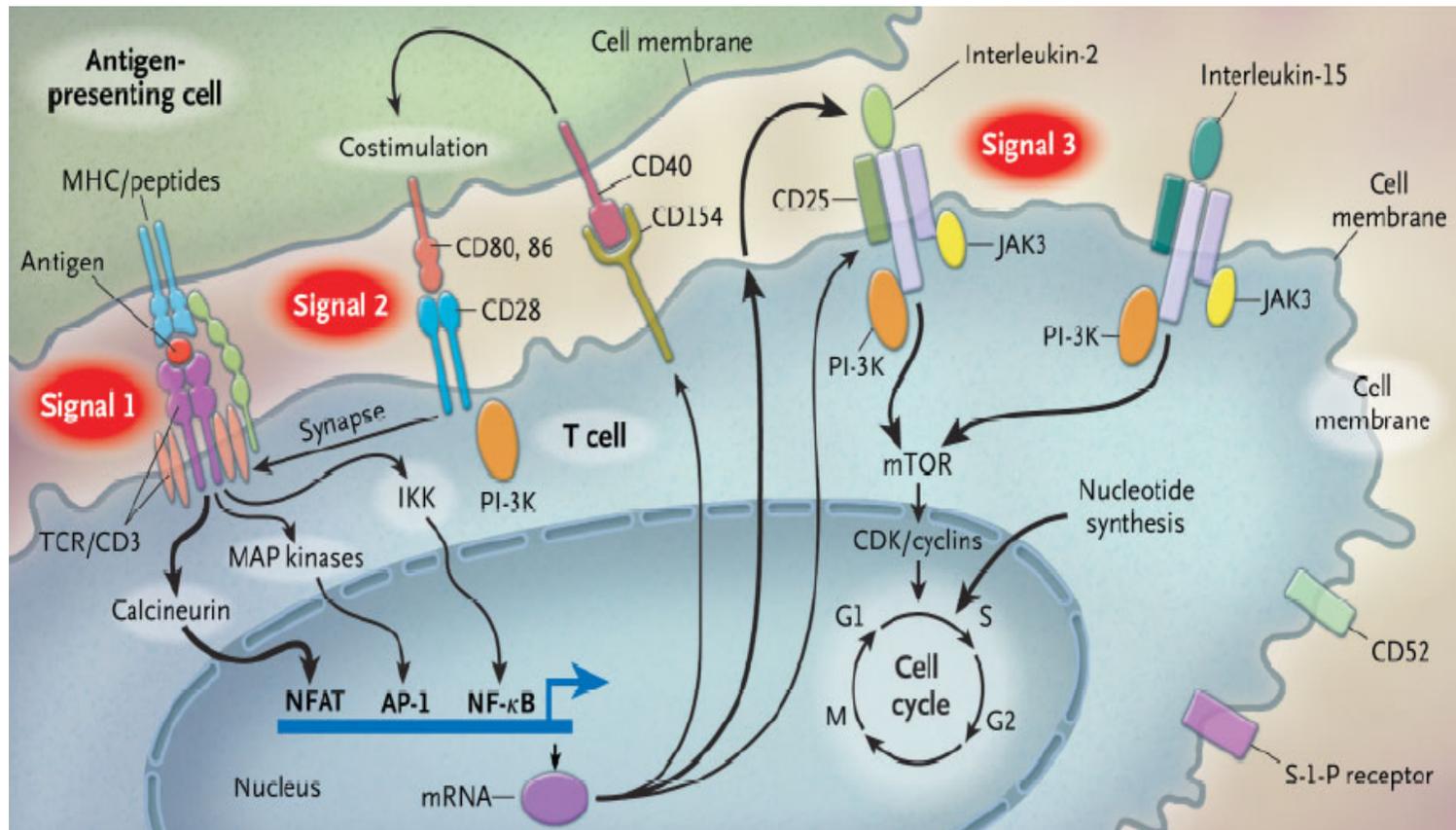
- **Différenciation et fonctions effectrices**
 - **Cytokines**
 - **IL-2 et expansion clonale**
 - **Th1**
 - **Th2**
 - **Th17**

- **Notion de suppression**
 - **Th3**
 - **T régulateurs**

Activation des lymphocytes T auxiliaires

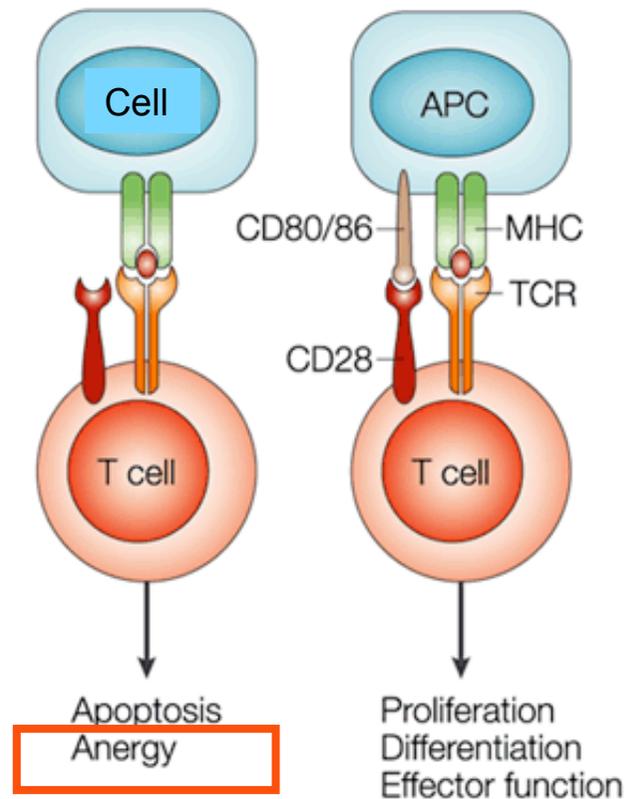


Molécules de costimulation



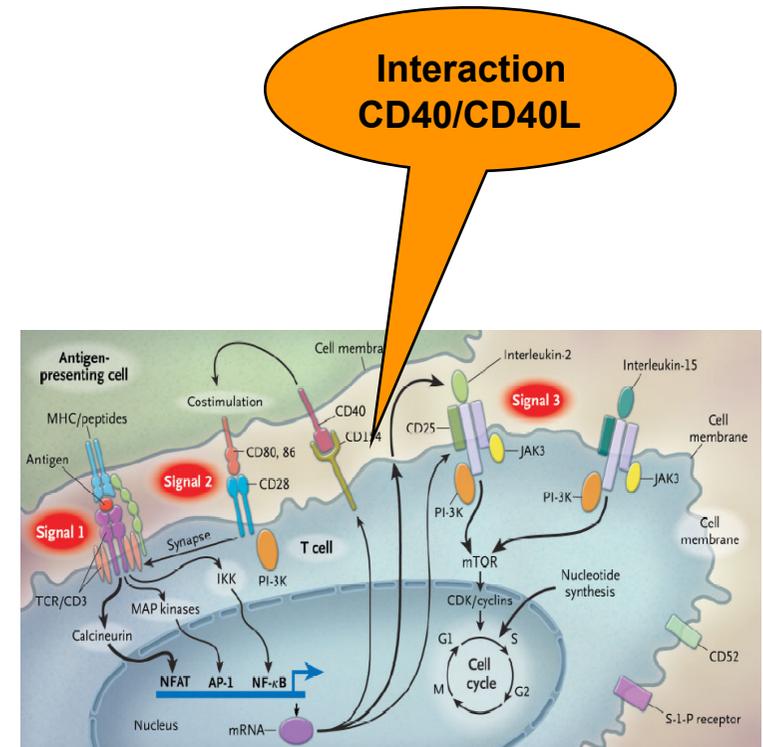
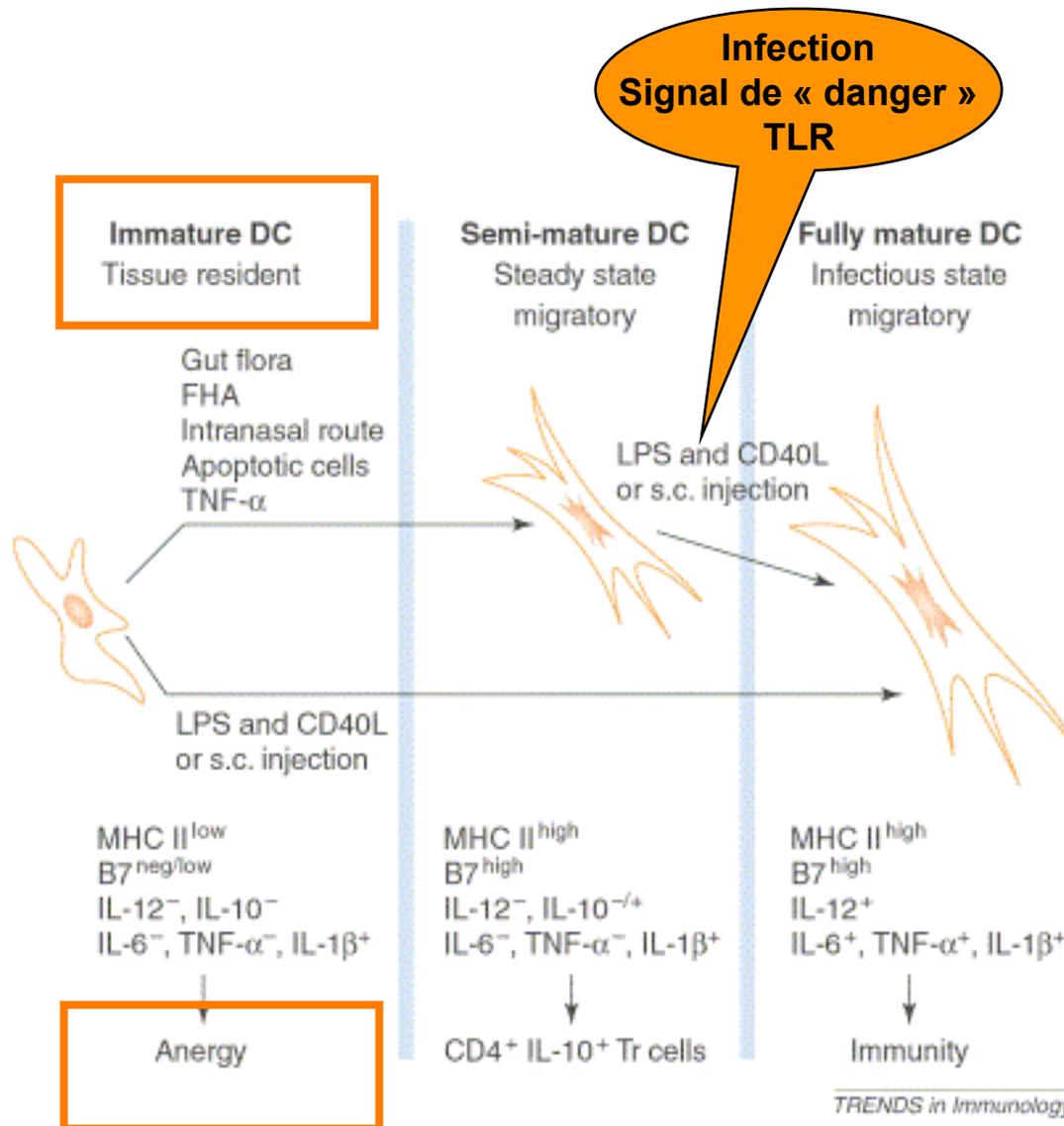
Importance de la costimulation

Absence d'activation T en l'absence de molécules de co-stimulation



Nature Reviews | Immunology

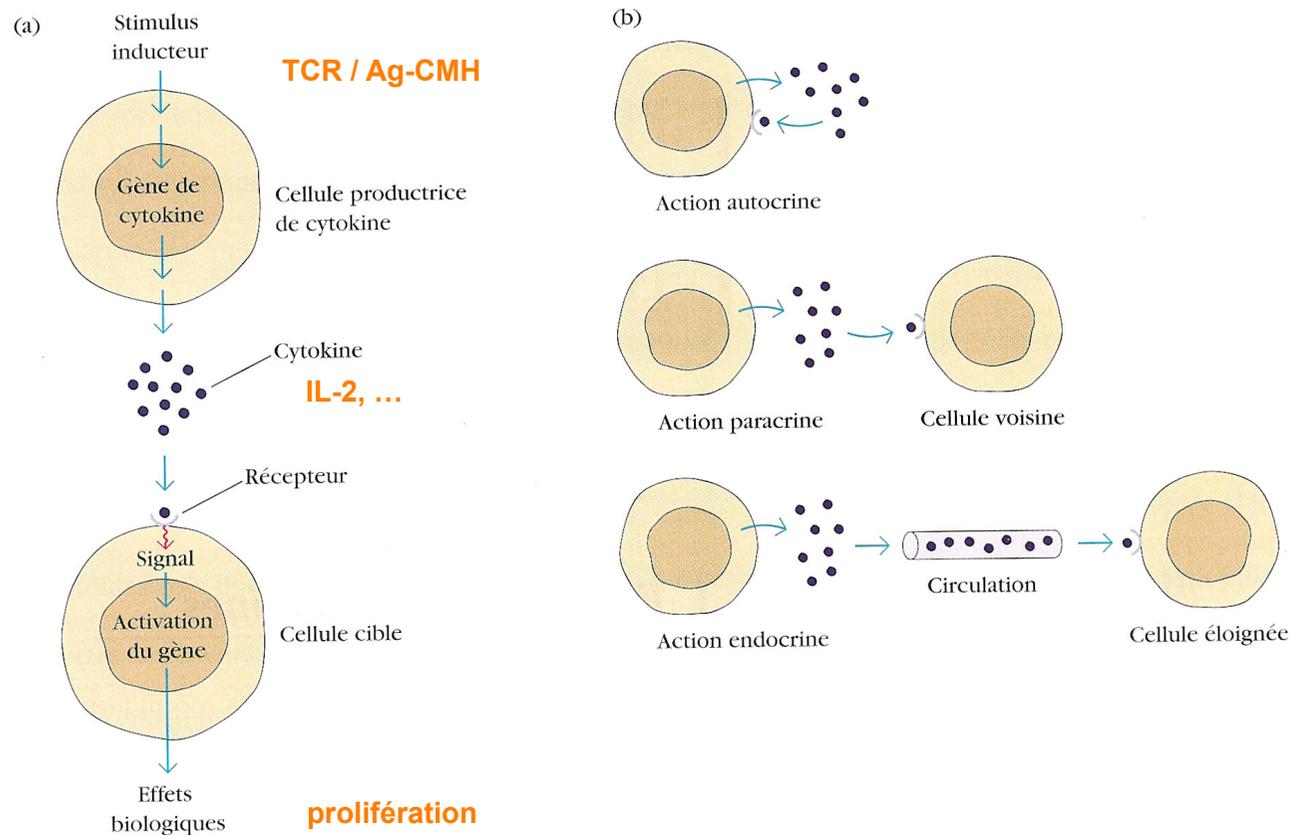
Importance de l'état d'activation des DC



➔ **Signal 3:**
Sécrétion cytokines par DC

Lymphocytes T CD4 activés sécrètent des cytokines

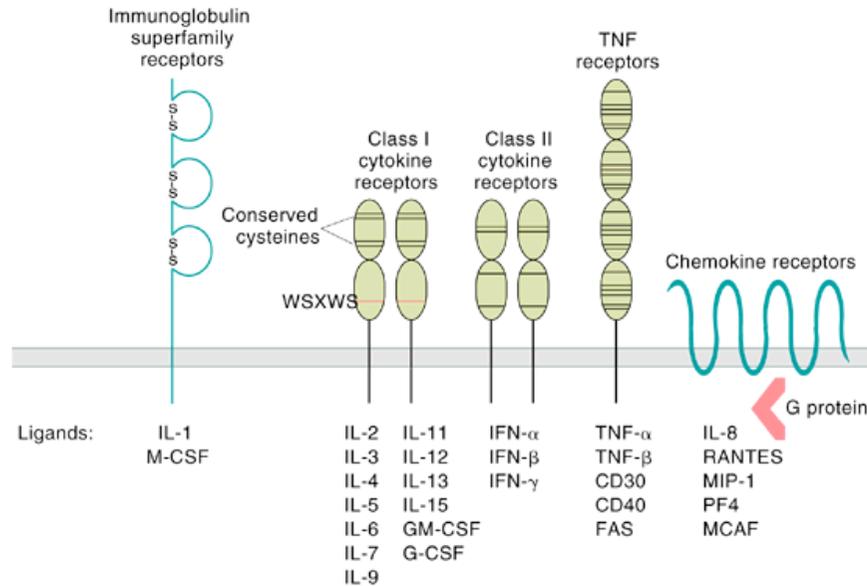
- **Cytokines:** médiateurs solubles de l'immunité de de l'inflammation
- Exercent leur activité biologique à des concentrations très faibles de l'ordre de 10^{-10} mol, grâce à des récepteurs de haute affinité situés à la surface de cellules très variées au sein de l'organisme



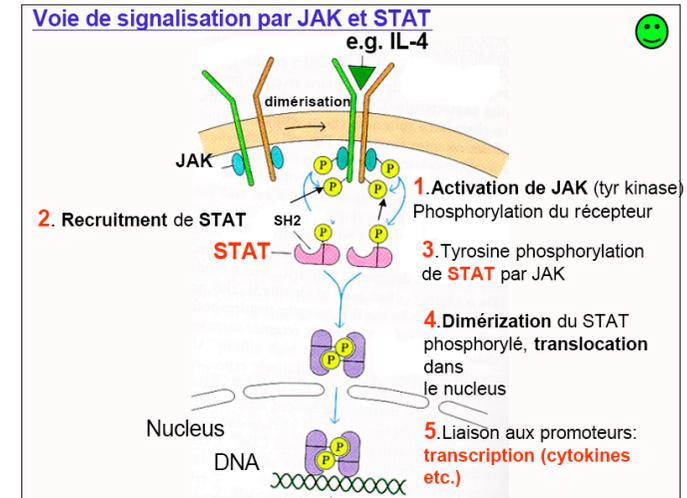
- **Nomenclature:**
 - **Interleukines**
 - Communication entre les leucocytes (1979)
 - **Interférons**
 - Capacité d'action antivirale
 - **Facteurs de croissances**
 - Hématopoïétiques : « colony stimulating factors »: GM-CSF, M-CSF, ...
 - Divers: TNF α ; TGF β , platelet-derived growth factor PDGF
 - **Chimiokines**
 - Cytokines chimiotactiques (CCL1-28, CXCL1-16, XCL1-3, CX3CL1)
- **Autres classements:**
 - **Fonctions**
 - **Cellules productrices**
 - **Cellules cibles**
 - **Séquence, Structure**
 - **Récepteurs**

Récepteur des cytokines

• Plusieurs types



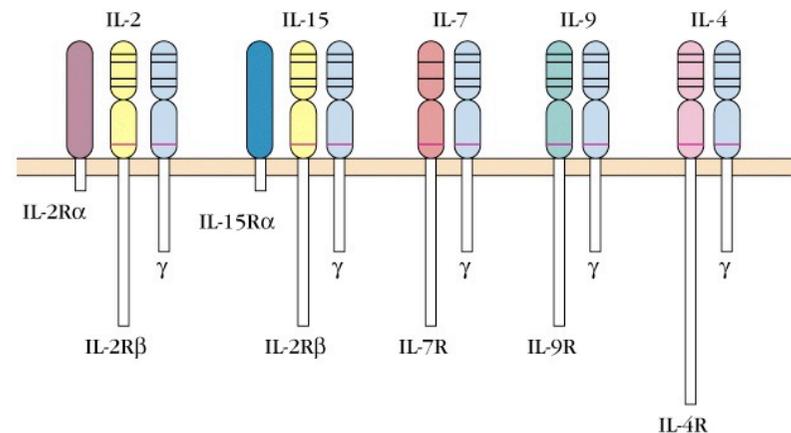
Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



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

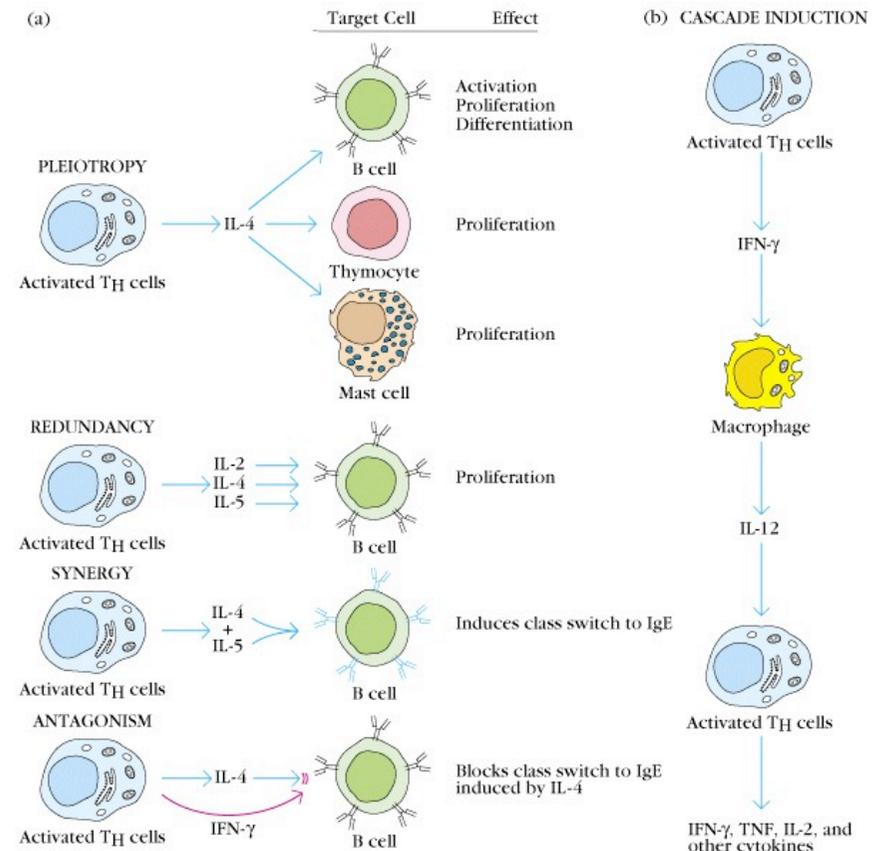
• Récepteur type I: ss-unités de fixation + ss-unité de transduction du signal (chaîne gamma-C du R-IL2)

(c) IL-2 receptor subfamily (common γ subunit)



Propriétés générales des cytokines

Propriétés générales	
Propriété	Mécanisme
Production transitoire en réponse à un antigène	Signaux TCR +costimulation induisent transcription des gènes codant pour les cytokines
Action autoctrine 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 même voies de signalisation

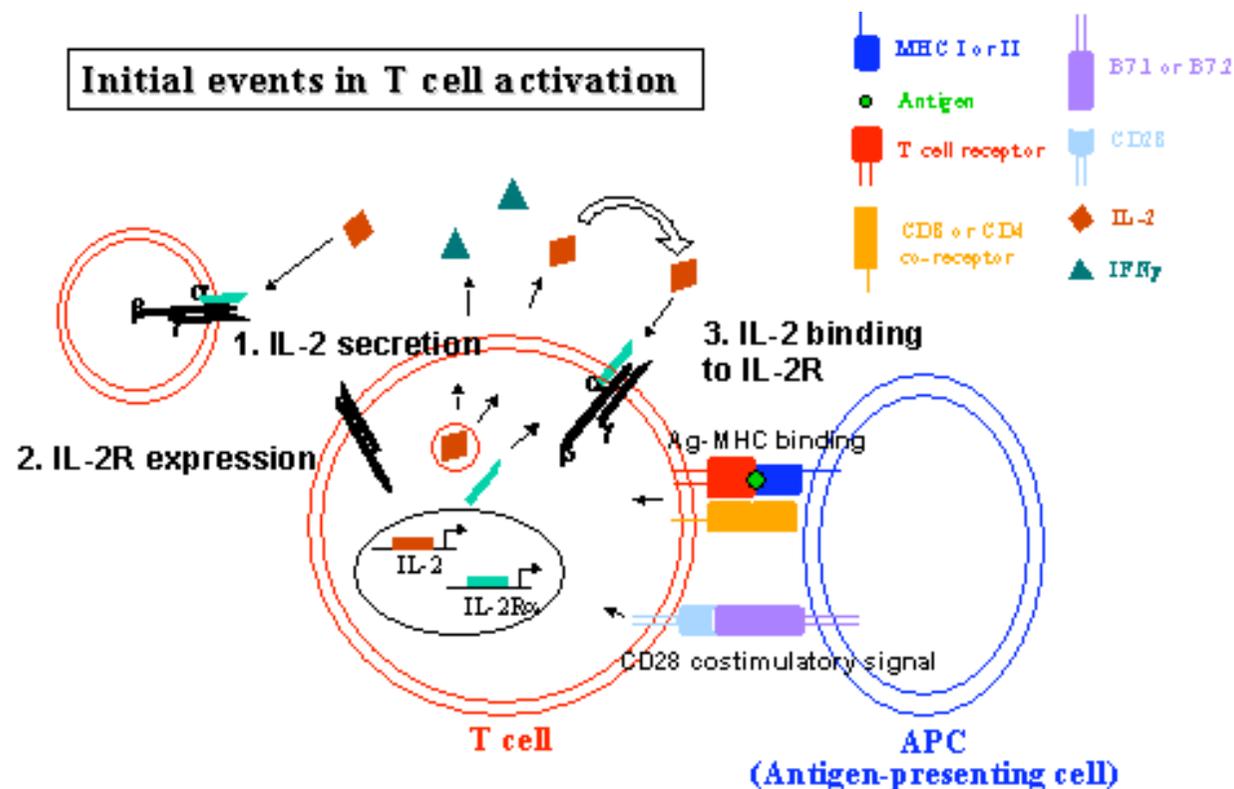


Propriétés générales des cytokines

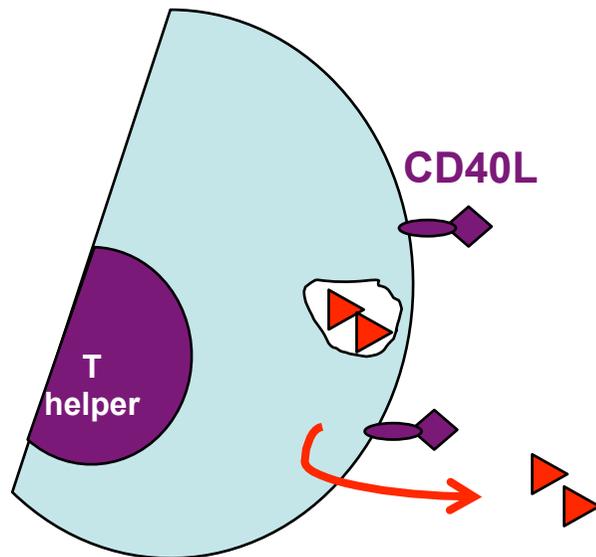
Actions biologiques de certaines cytokines		
<u>Cytokine</u>	<u>Action principale</u>	<u>Source cellulaire</u>
IL-2	Prolifération des lymphocytes T	T CD4+ et CD8+
IL-4	Commutation des Ly B	T CD4+ et mastocytes
IL-5	Activation éosinophiles	T CD4+ et mastocytes
IFN-g	Activation macrophages	T CD4+, T CD8+,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

L'IL-2: un facteur de croissance

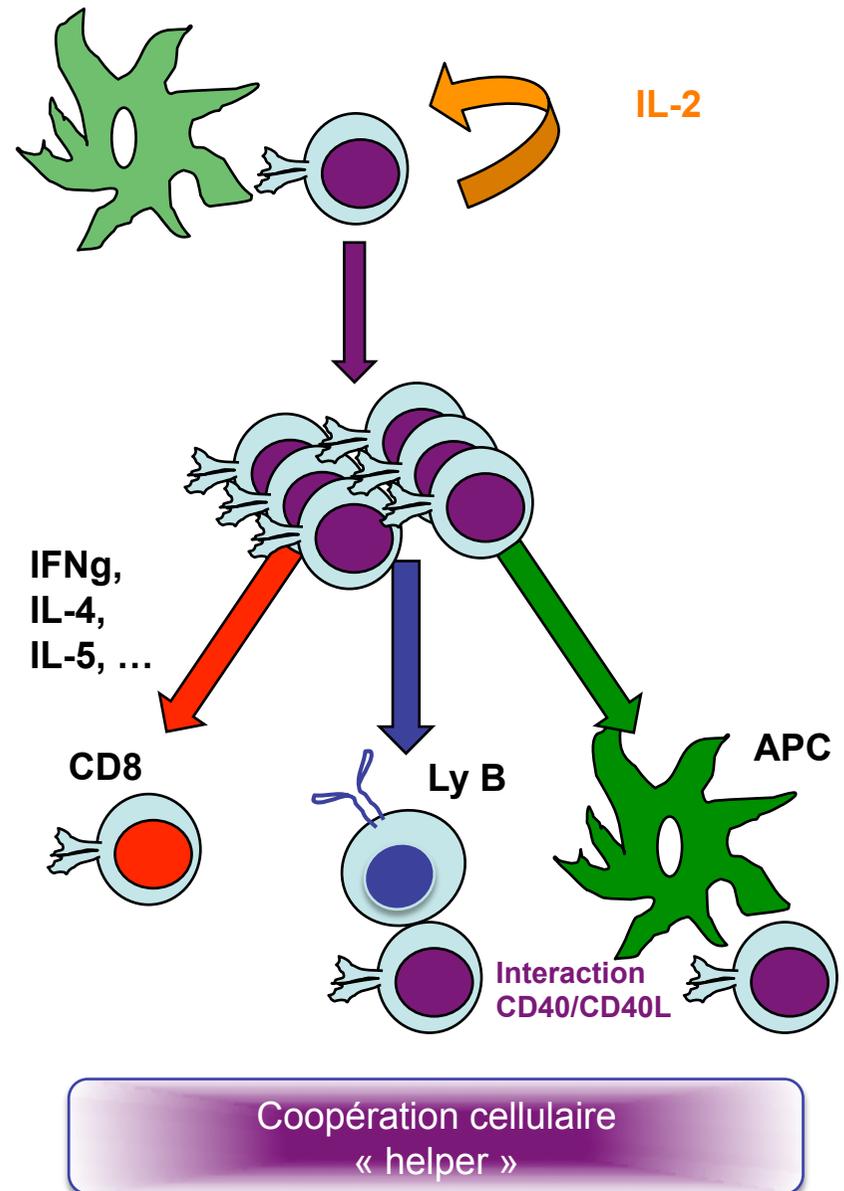
- Première cytokine à être produite par le T CD4+
- 1-2h après l'activation
- Expression simultanée du récepteur de haute affinité (troisième chaîne, alpha)
- Action sur les T CD4+ et CD8+ activés



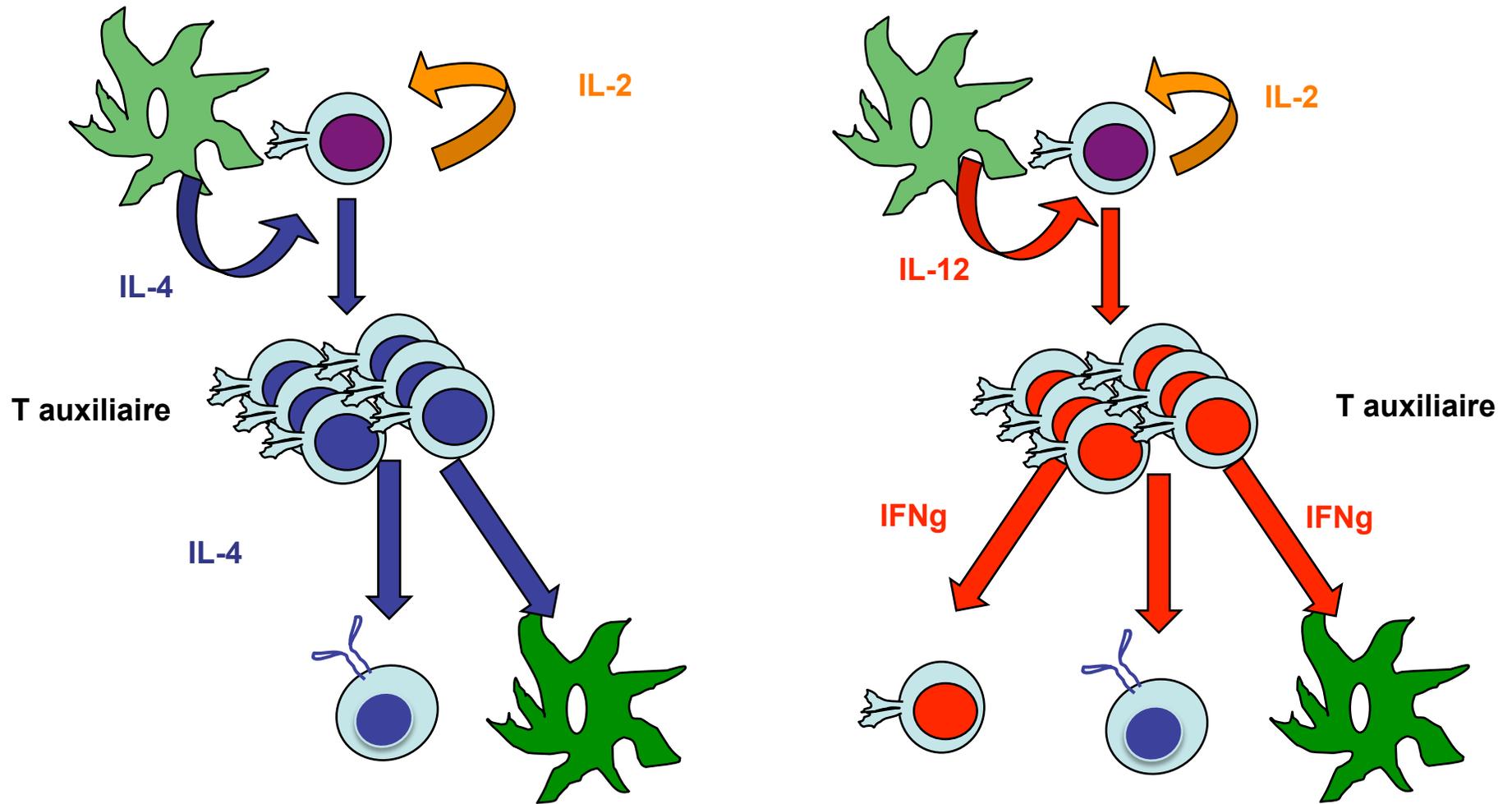
- Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ se différencient en effecteurs en produisant des cytokines et des molécules de surface dont la fonction est principalement d'activer les lymphocytes B, les T CD8+ et les macrophages



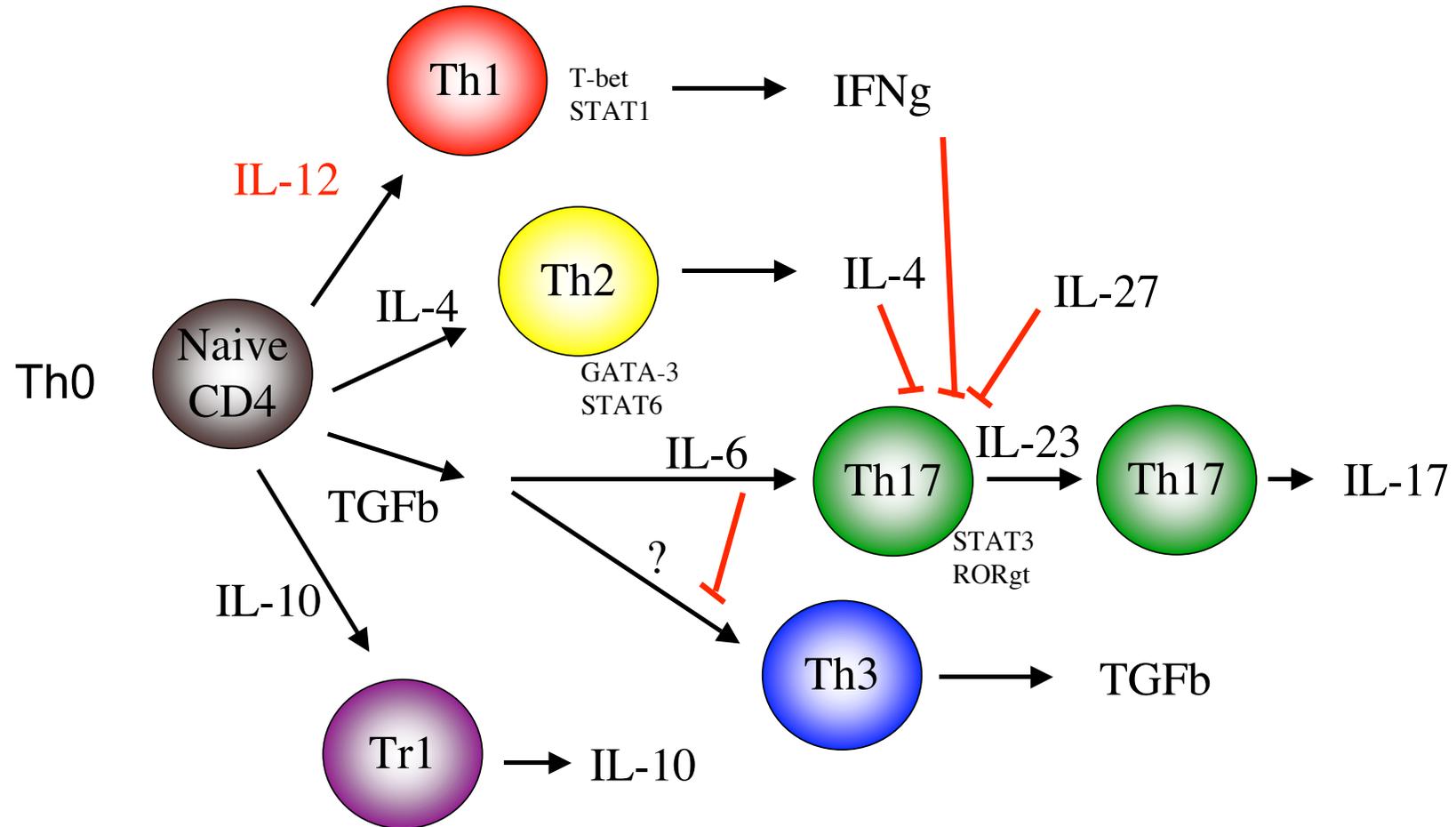
T CD4+ effecteurs



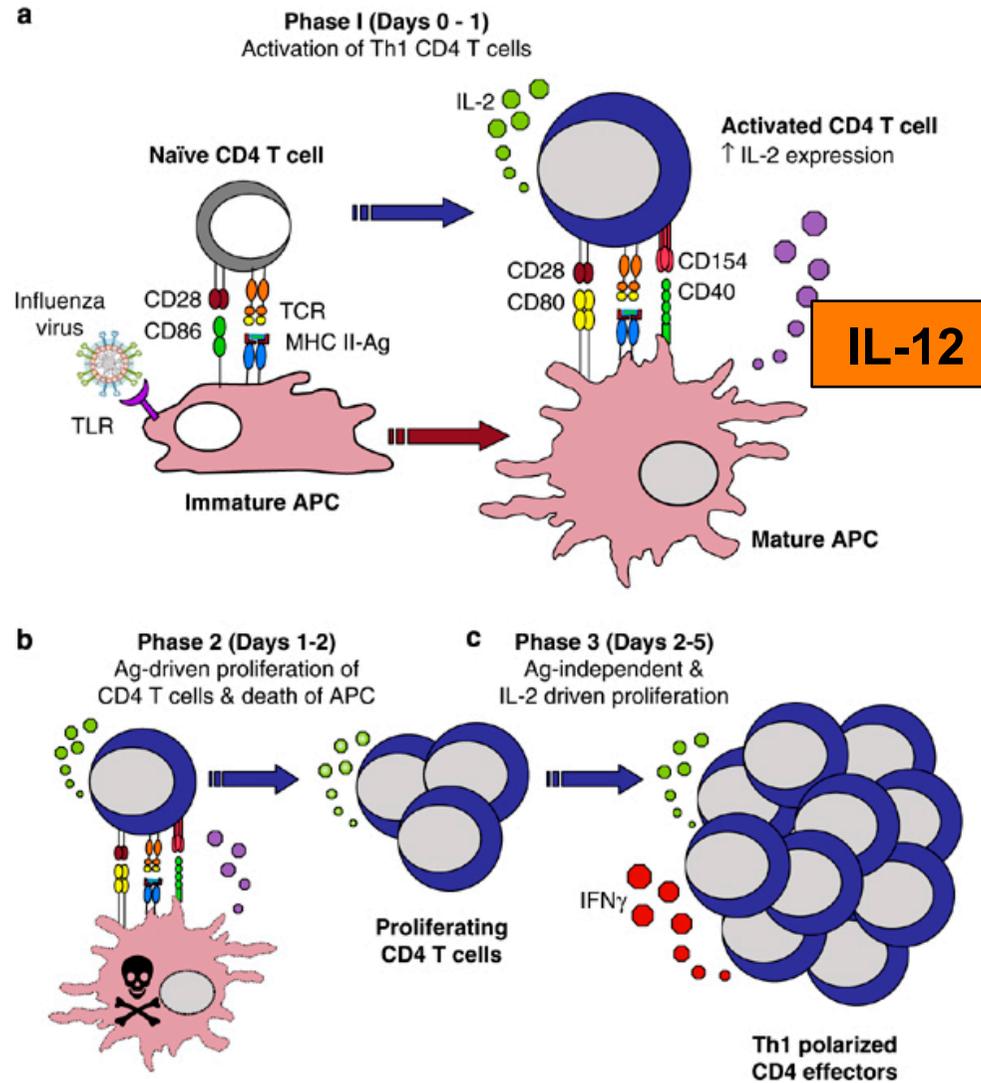
Influence des cytokines secrétées par les DC lors de l'activation des lymphocytes T CD4



Classification Th1 / Th2 / Th17:



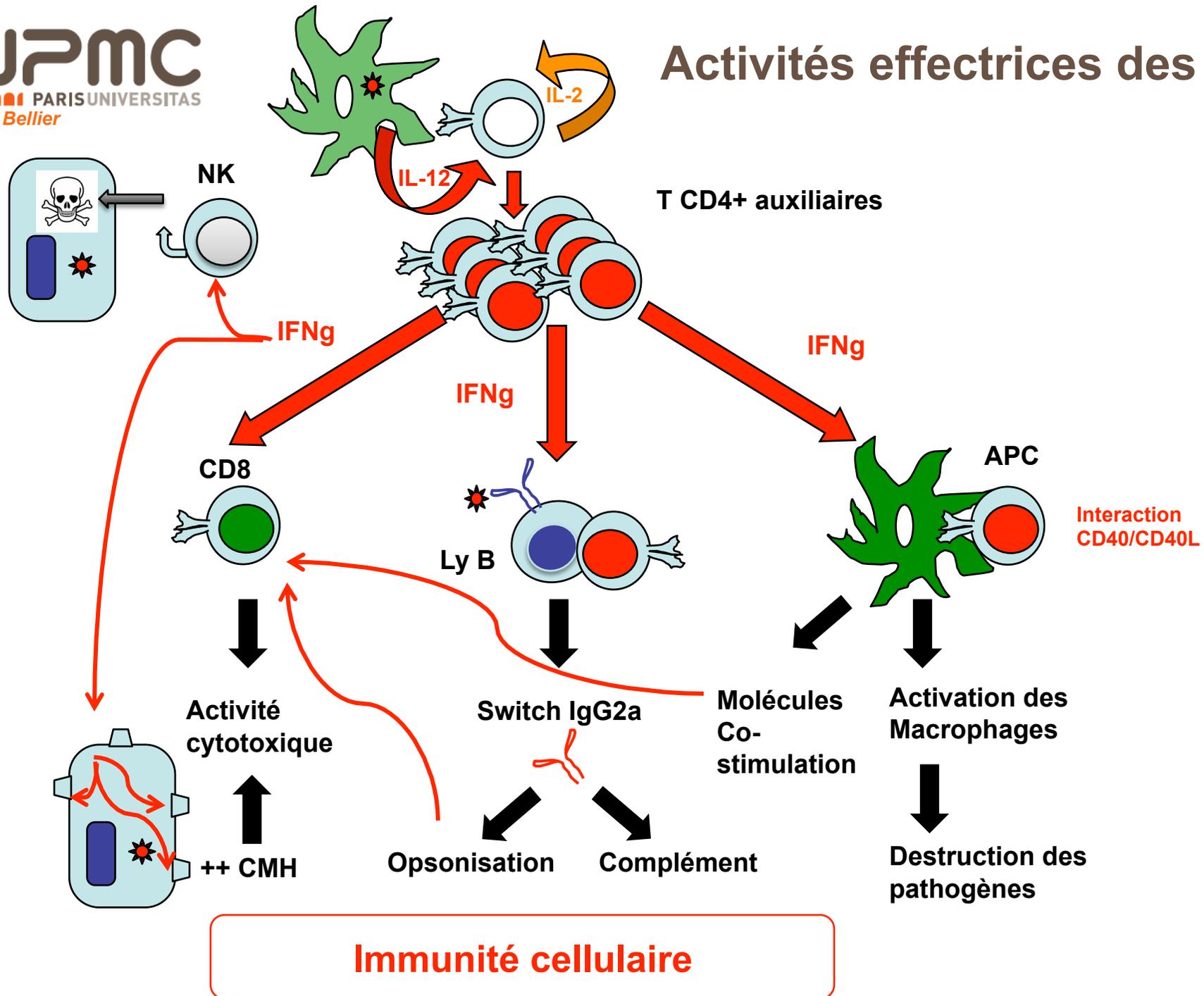
Initiation de la voie Th1



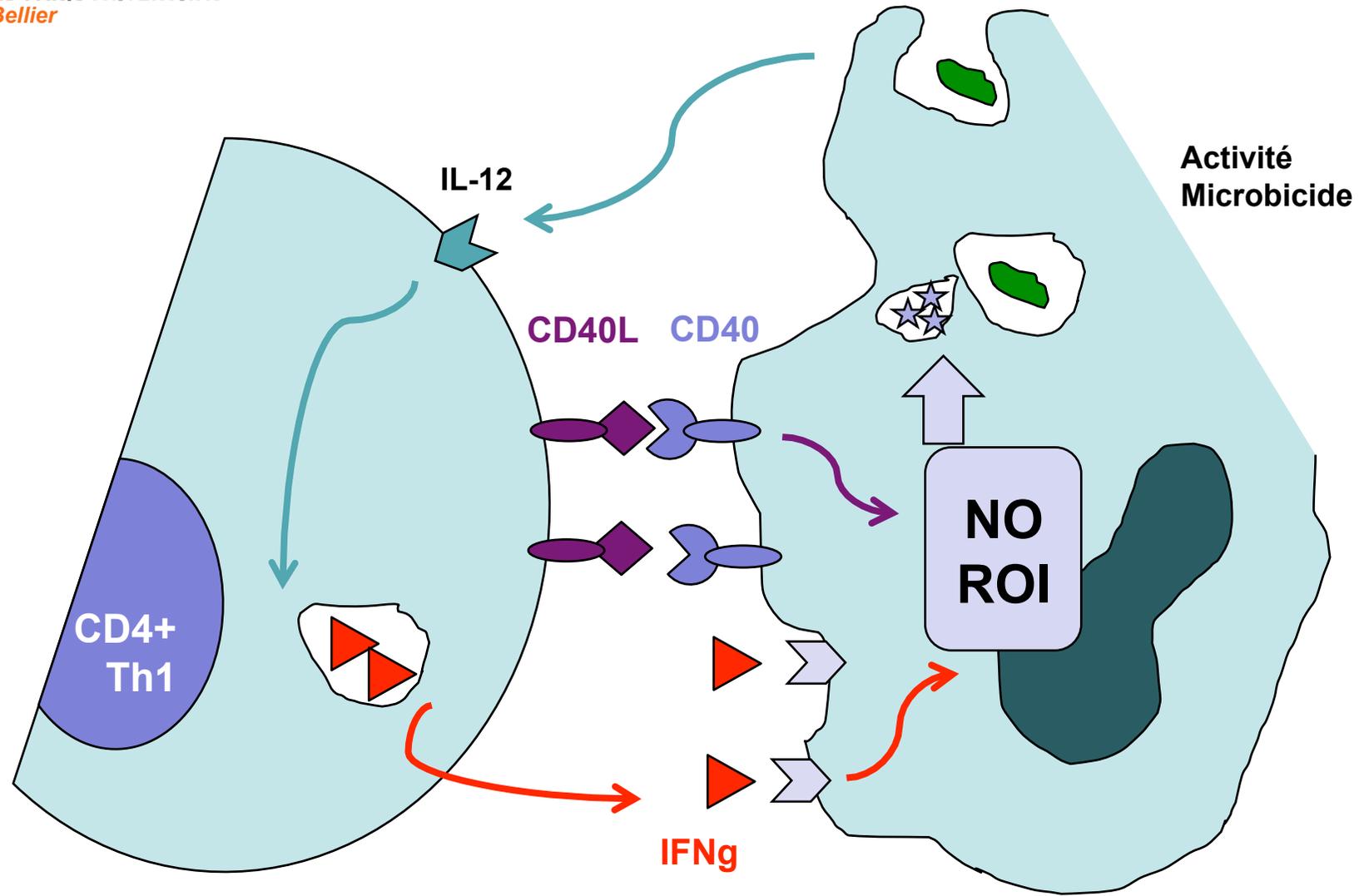
Influencing the fates of CD4 T cells on the path to memory: lessons from influenza

Dawn M Jelley-Gibbs, Tara M Strutt, K Kai McKinstry and Susan L Swain

Activités effectrices des Th1

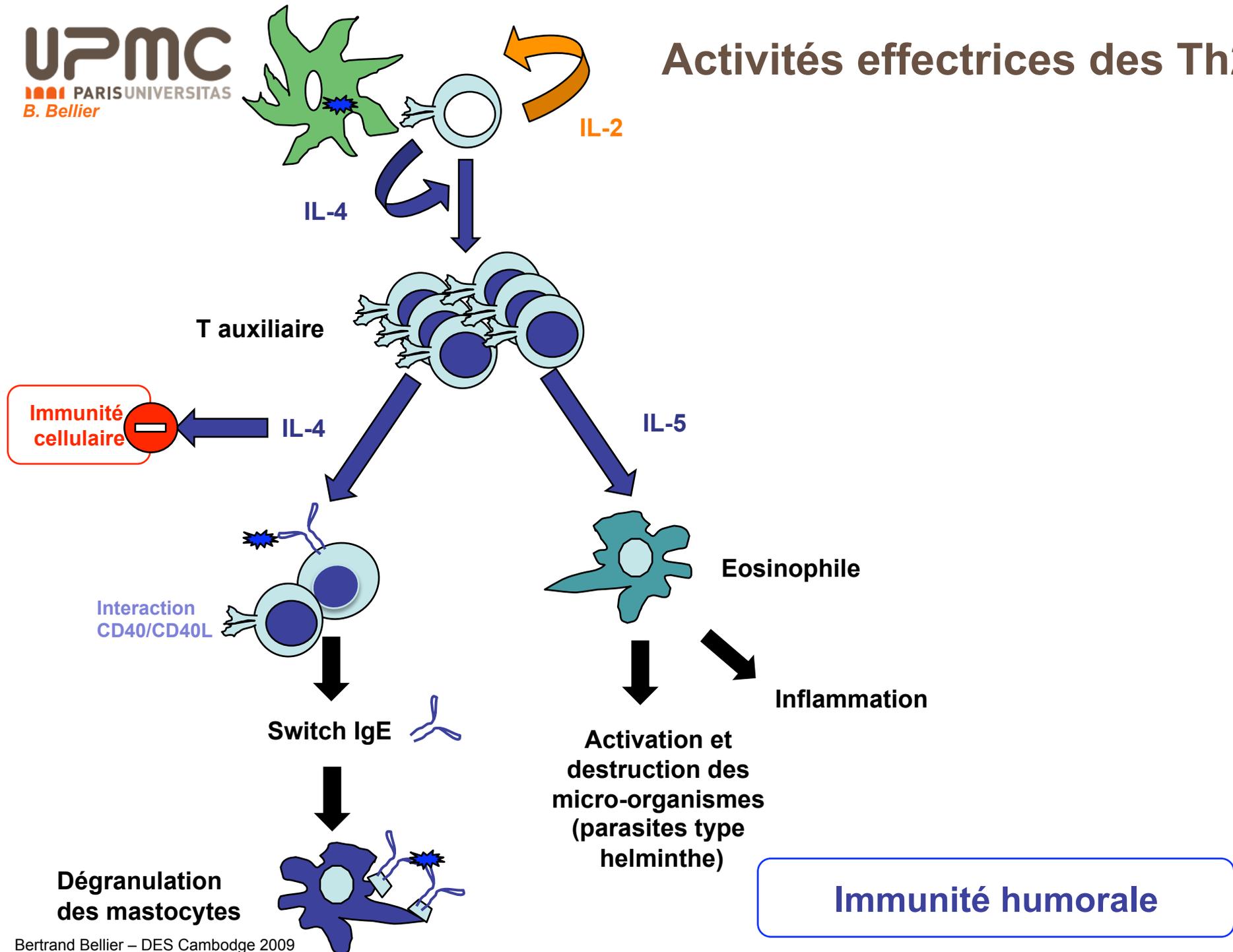


Activation des Macrophages



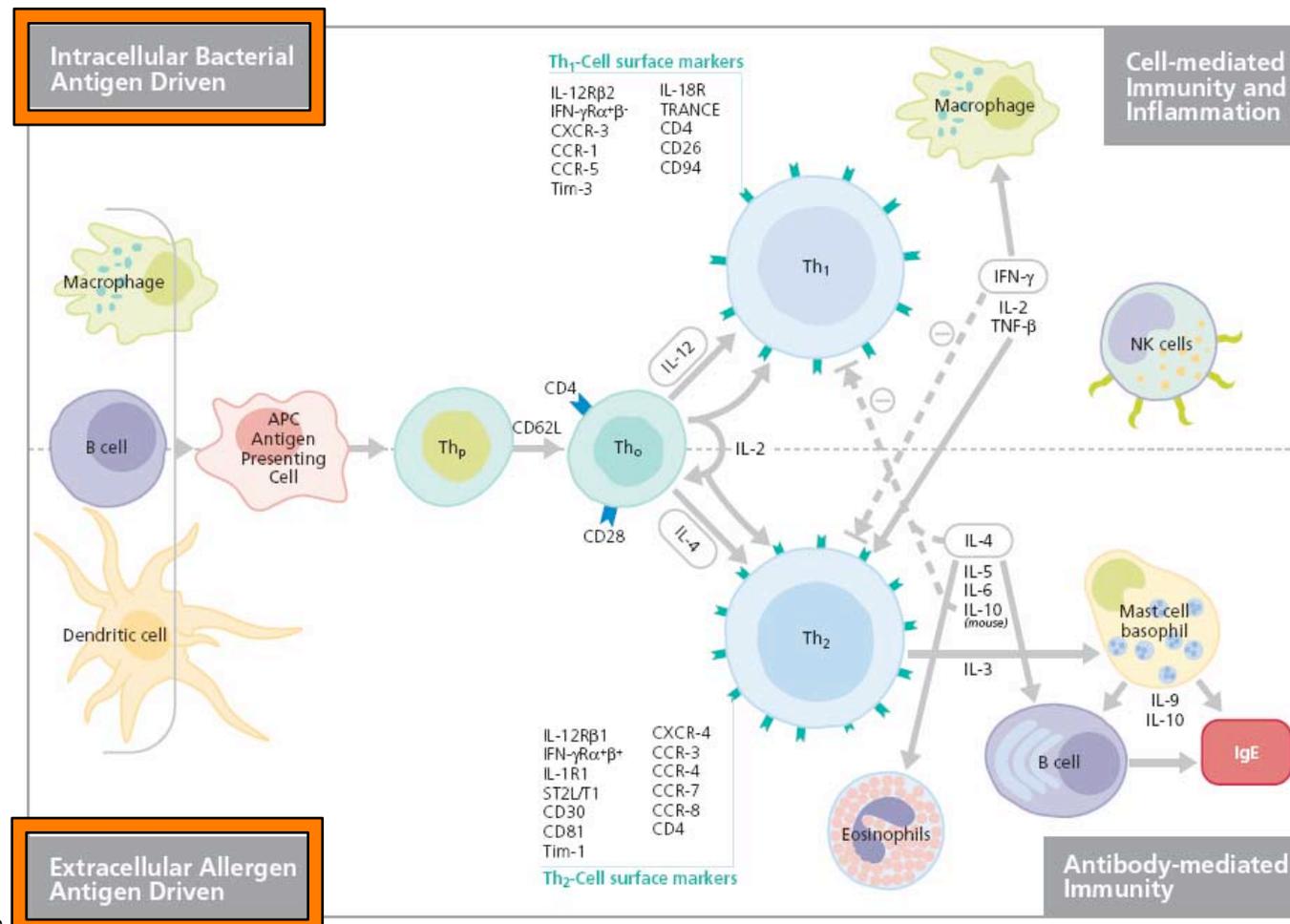
NO: monoxyde d'azote
ROI: intermédiaire Réactif de l'Oxygène
Protéases, enzymes lysosomiales

Activités effectrices des Th2



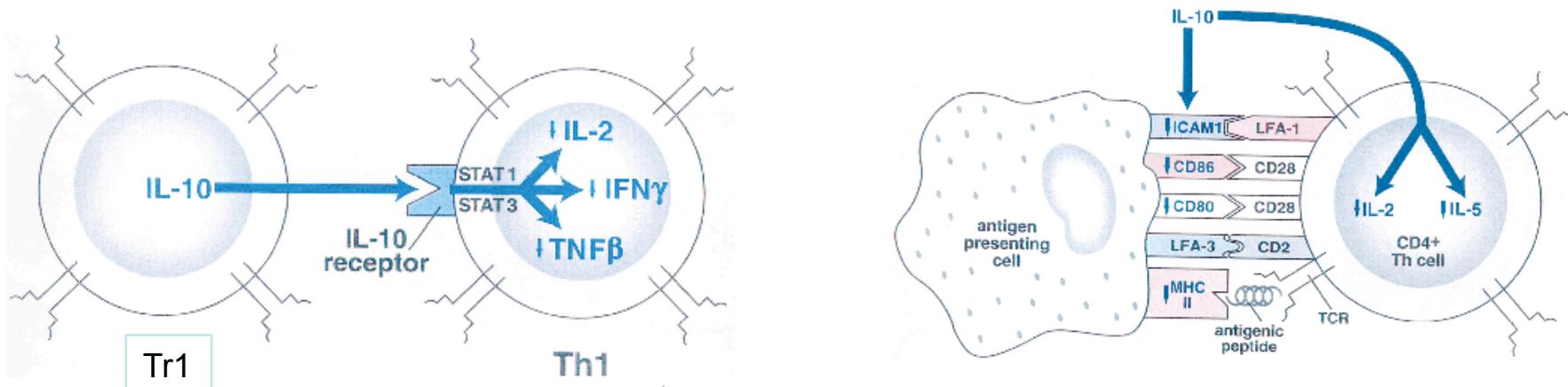
Adaptabilité du système adaptatif

- La différenciation des T auxiliaires CD4⁺ en Th1 et Th2 est un excellent exemple de la spécialisation du système immunitaire adaptatif, illustrant comment les réponses immunitaires contre différents types de pathogènes visent à être le plus efficaces possible.



Cytokines anti-inflammatoires ou immunosuppressives

- Cytokines immunosuppressives
 - **IL-10**: LyT CD4+ **Tr1**, Mono, Macro, LyB
 - **TGFb**: 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



Lymphocytes T suppresseurs

Les lymphocytes Th3

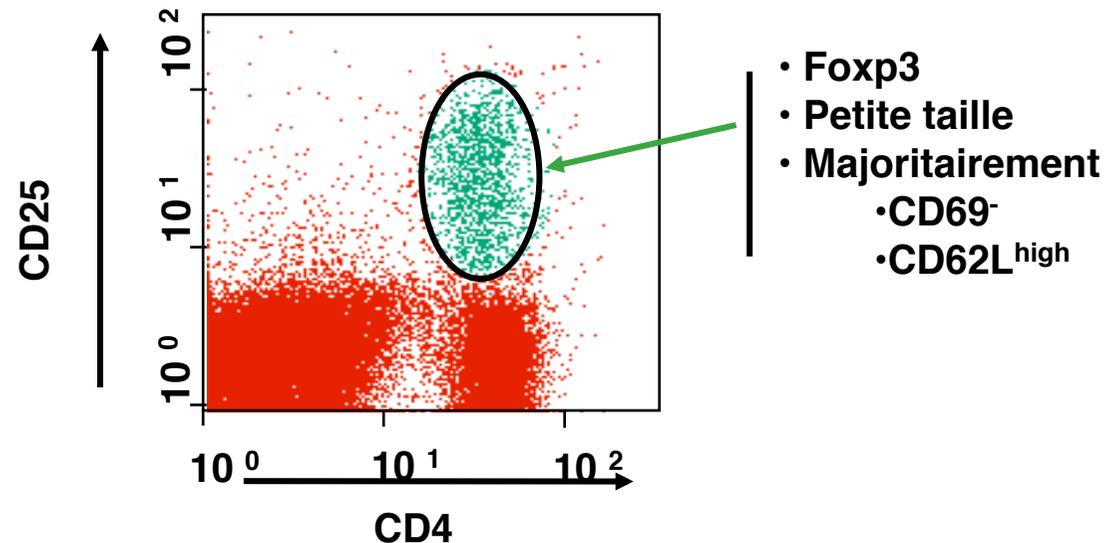
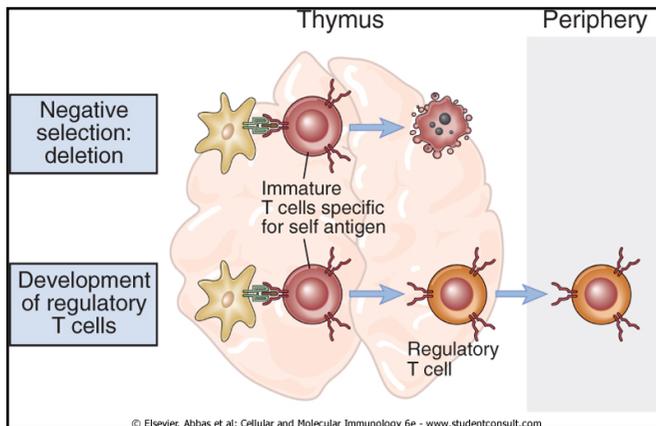
- sous-groupe de lymphocytes TCD4+ qui secrètent du TGF-beta (ainsi que de l'IL-4 et de l'IL-10),
- régulent à la baisse les Th1 et les Th2. favorisent la sécrétion d'IgA par les plasmocytes,
- Leur différenciation dépend de la présence de TGF-b, d'IL-4, d'IL-10 et du blocage de l'IL-12 , ainsi que de 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-b induisant un mécanisme de suppression paracrine sur celles-ci.

Les lymphocytes Tr1

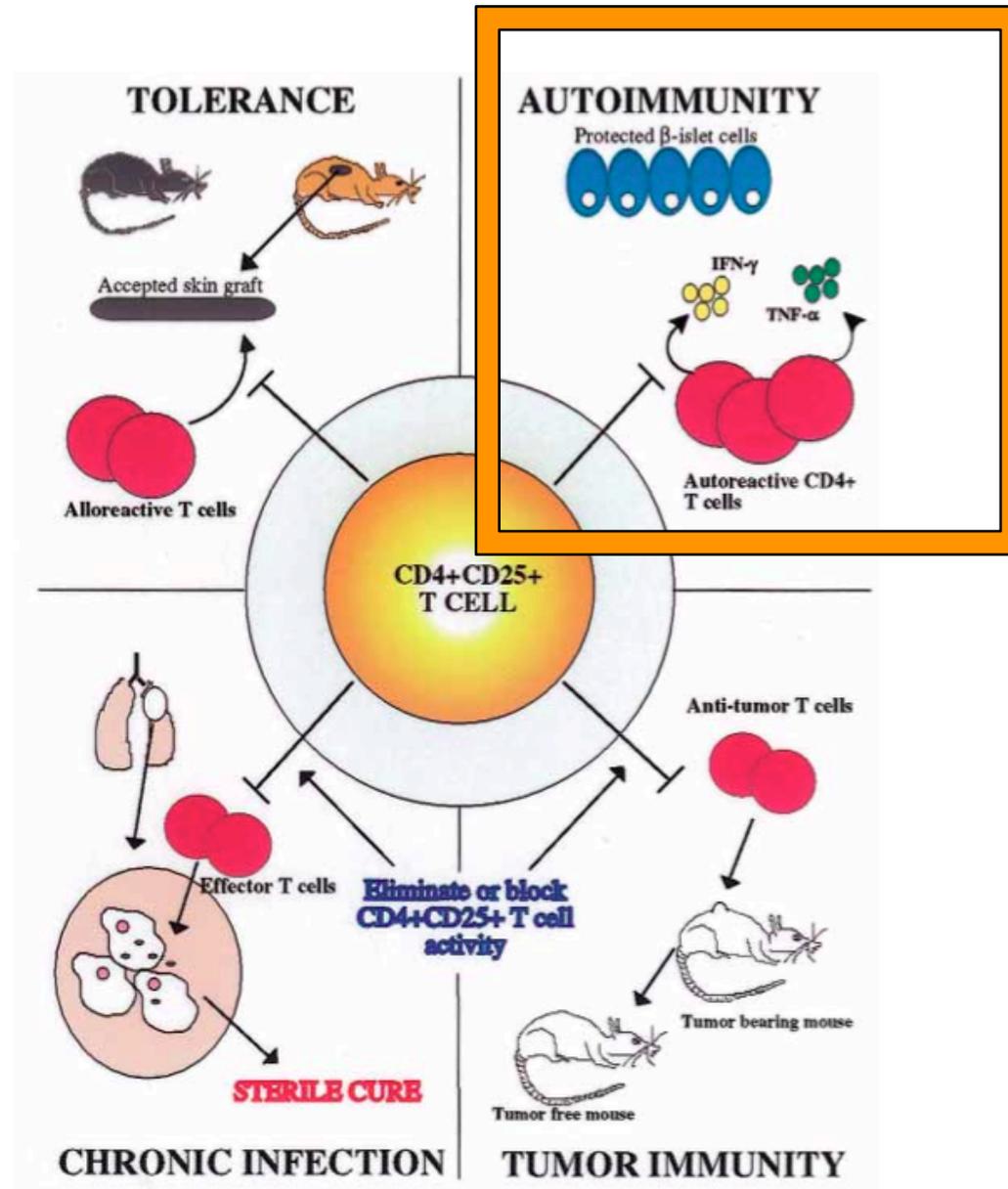
- La production de taux élevés d'IL-10
- suppriment la réponse immune par contacts cellulaires directs et/ou par sécrétion de cytokines.
- faible capacité à proliférer (du fait des hautes concentrations d'IL-10.
- se différencient après contacts avec des cellules présentatrices synthétisant de grandes 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 ^(high)
Interferon gamma	++++	-	+/-	+	+/-
IL-4	-	++++	+/-	-	+/-
TGF-beta	+/-	+/-	++++	++	+/-
IL-10	-	++	+/-	++++	+/-
Growth	IL-2	IL-2/IL-4	IL-4/TGF-β	IL-10, Ifna	IL2+++
B helper	IgG2a	IgG1/IgE	IgA	-	-
Suppression	Th2	Th1	Th1 ou 2	Th1	Th1 or 2
Prolifération	+++			+/- (IL-15)	IL-2
Affinity for self	+/-	+/-	+	+ ?	+++++

- 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

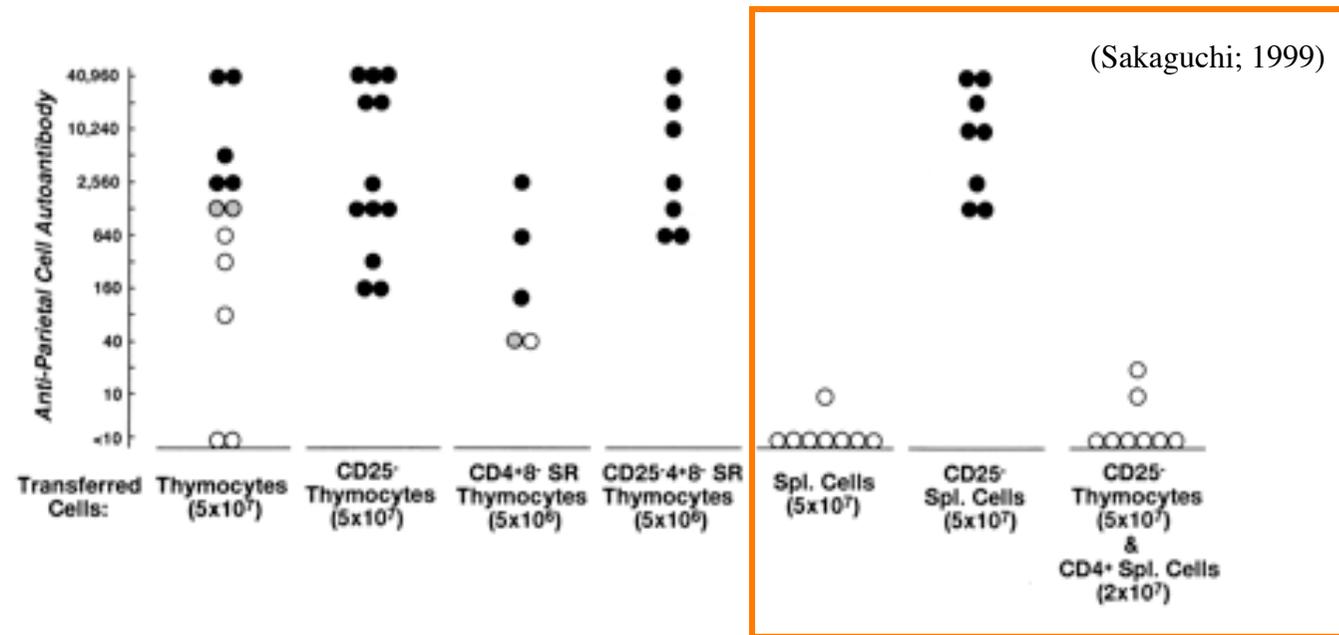


Rôle physiologique des Treg

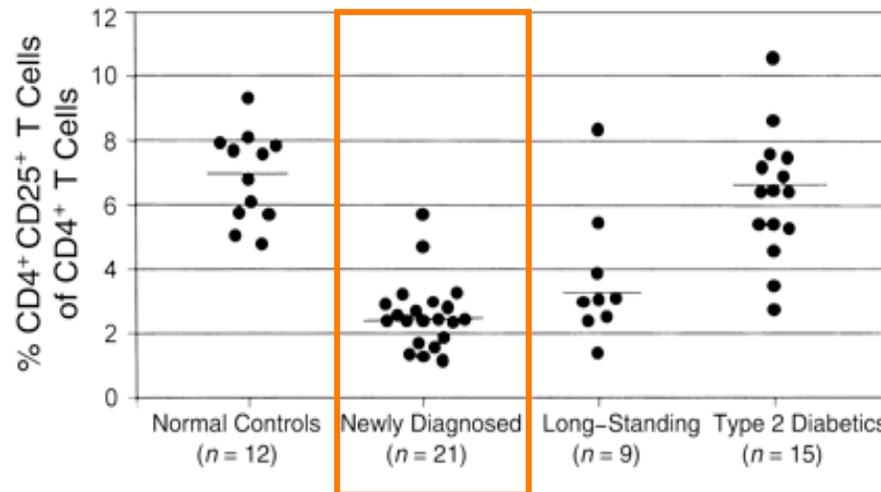


Lymphocytes T régulateurs: mise en évidence de leur implication dans MAI

- Chez la souris nude après transfert adoptif



- Chez les patients diabétiques insulino-dépendant (type 1)



- **Rôle central des Lymphocytes T CD4+**
- **Coopération cellulaire :**
 - Favorisent l'activation des Lymphocytes T CD8+ (augmentent l'expression des molécules de costimulation)
 - Indispensables pour l'expansion clonale (sécrètent l'IL-2)
 - Indispensables pour l'activation des lymphocytes B stimulés par des antigènes thymo-dépendants
 - Indispensables pour la génération de la Mémoire CD8
 - Indispensables pour la génération de la Mémoire B
 - **Orientent et régulent les réponses ;**
 - Orientation des réponses cellulaires
 - Orientation des réponses humorales
 - Régulation / Suppression
- **Molécules de la coopération:**
 - **Cytokines**
 - **Molécules de costimulation**
- **Immunodéficiences liées à une perte des CD4 ou des molécules:**
 - **SIDA**
 - **CD40L-/-**