

UPMC
1800 PARIS UNIVERSITAS

DES de Biologie Médicale
Enseignement d'Immunologie



CM3.3.b
Phase effectrice des cellules T:
Lymphocytes T cytotoxiques

Phnom Penh
Septembre 2009

Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

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

UPMC
1800 PARIS UNIVERSITAS

Rôle des cellules cytotoxiques

1. Eliminer :

- Les cellules infectées par un virus
- Les cellules infectées par un pathogène à développement intra cellulaire
- Les cellules tumorales
- Intervention de cellules du système immunitaire ayant des fonction cytotoxique
- Sans nuire au cellules saines
 - ➔Reconnaissance moléculaire de la cible

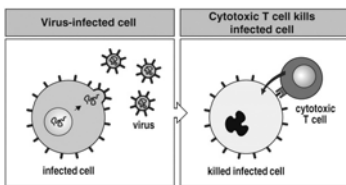
Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

UPMC
1800 PARIS UNIVERSITAS

Rôle des cellules cytotoxiques

2. Immunité de l'allogreffe

- Réaction immunitaire secondaire à l'implantation d'un tissu ou de cellules provenant d'un individu de la même espèce



Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

UPMC
1800 PARIS UNIVERSITAS

Les cellules cytotoxiques

Deux grandes catégories de lymphocytes:

- Les cellules NK = Immunité innée
- Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL)= Immunité adaptative

Deux mécanismes de reconnaissance des cellules cibles (cellule du soi altéré):

- CTL : Restreinte par le CMH I et spécifique d'antigène
- NK: Non restreinte par le CMH I
 - Spécifique d'antigène : ADCC
 - Non spécifique d'antigène (régulée par le CMH I)

Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

Deux mécanismes différents de reconnaissance des cellules cibles (cellule du soi altérée):

- CTL : Restreinte par le CMH I et spécifique d'antigène

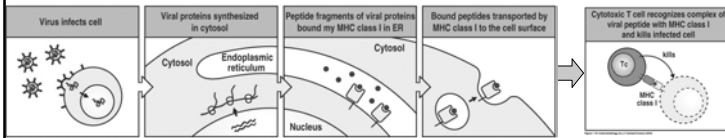
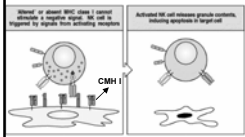


Figure 1-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- NK: Non restreinte par le CMH I

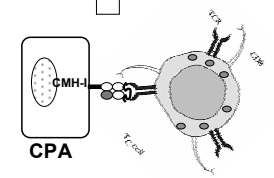
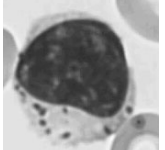


Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

Les lymphocytes T cytotoxiques

- Expriment un TCR $\alpha\beta$ spécifique de l'antigène qui permet de reconnaître sa cible
- Produisent des molécules cytoplasmiques ou membranaire qui leur permettent d'exercer leur fonction cytotoxique
- La plupart des CTL sont des lymphocytes T CD8+ et reconnaissent leur cible antigénique dans un contexte de restriction au CMH de Classe I

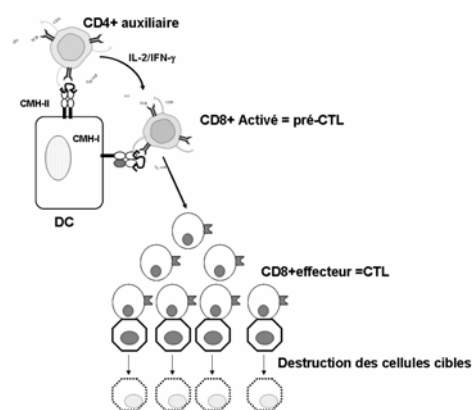



Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

Activation des CTL

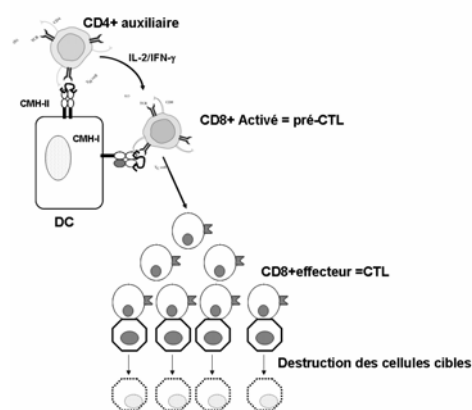
- Lymphocytes T CD8+ naïfs= pré-CTL n'ont pas de fonction cytotoxique
- Différenciation d'un pré-CTL en CTL fonctionnel se fait au contact d'une CPAg (Cellule dendritique):
 - Signal 1: interaction TCR/peptide Ag+CMH 1
 - Signal 2: molécules de costimulation
 - Amplification par IL-2/IFN- γ produit par les LT CD4+



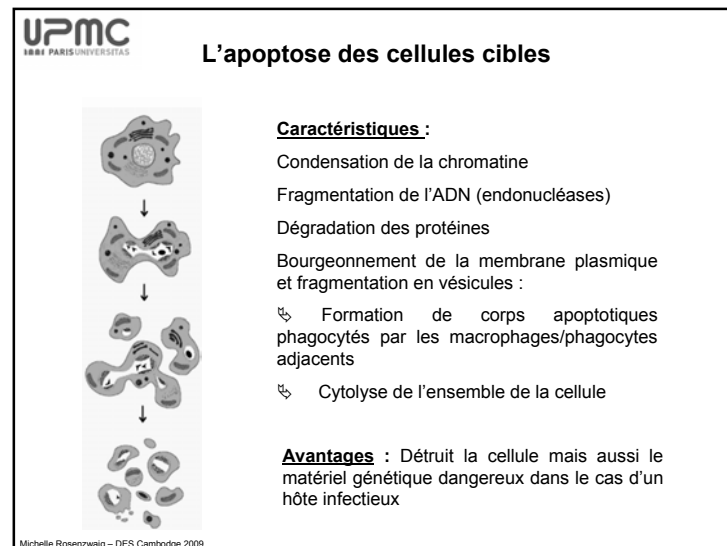
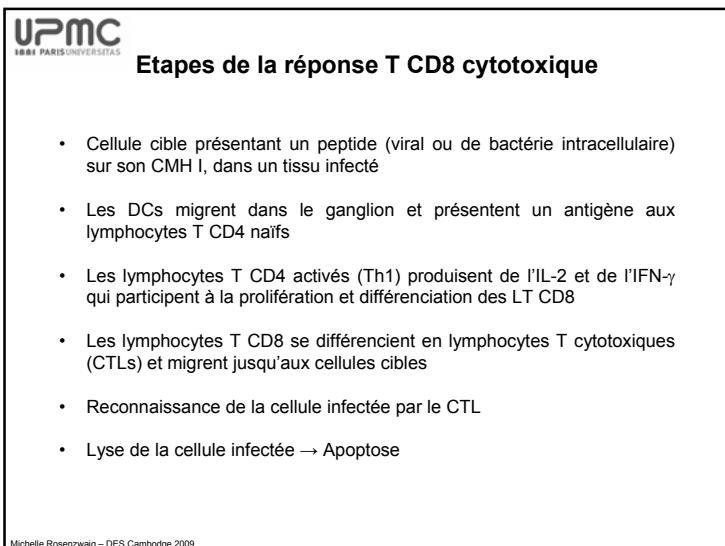
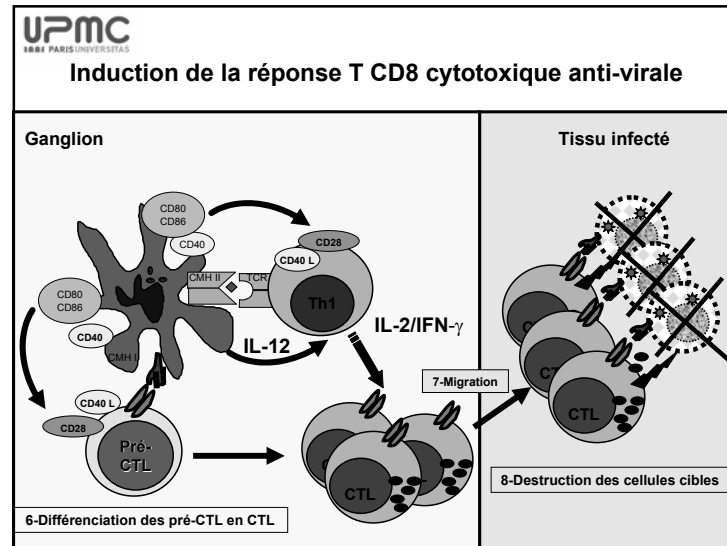
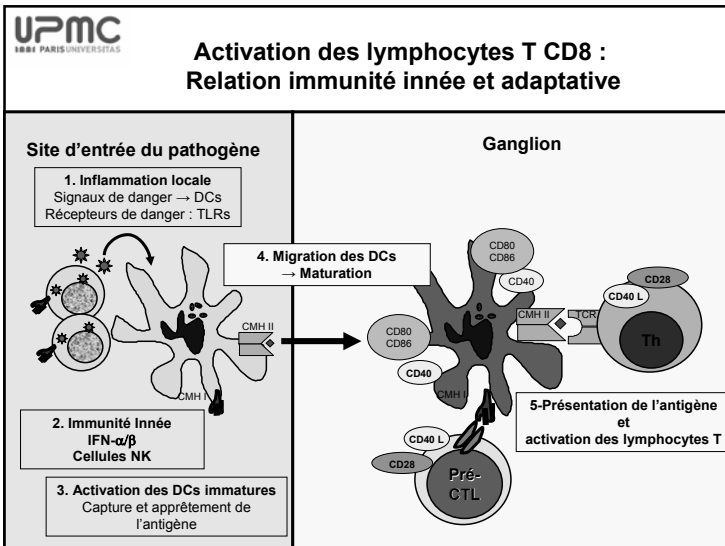
Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

Activation des CTL



Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009



Les mécanismes de la phase effectrice de la cytotoxicité

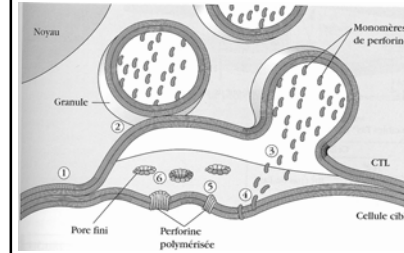
Les CTLs induisent l'apoptose des cellules cibles selon 2 mécanismes :

1. Exocytose dépendante du Ca^{2+} de granules **perforine/granzyme**
2. Expression par les CTLs de molécules membranaires ou solubles induisant un signal de mort cellulaire par interaction avec leur récepteur sur la cellule cible
 - Système **Fas/Fas ligand**
 - Système **TNF- α /TNF- α Récepteur**

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

Cytotoxicité médiée par le système perforine/granzyme

Formation de pores dans la membrane des cellules cibles

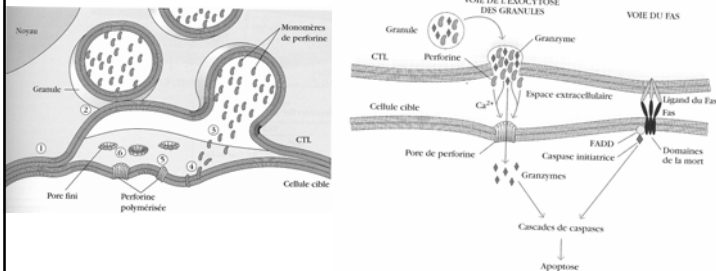


1. Le CTL entre en contact avec sa cible
2. La reconnaissance spécifique du complexe CMH I+peptide entraîne la polarisation de granules cytotoxiques à l'interface avec la cellule cible
3. Les granules fusionnent avec la membrane cellulaire du CTL et libèrent des monomères de **perforine**
- 4, 5, 6. En présence de Ca^{2+} , les monomères de perforine se polymérisent et forment des trous dans la cellule cible

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

Cytotoxicité médiée par le système perforine/granzyme

Entrée du granzyme B dans la cellule cible



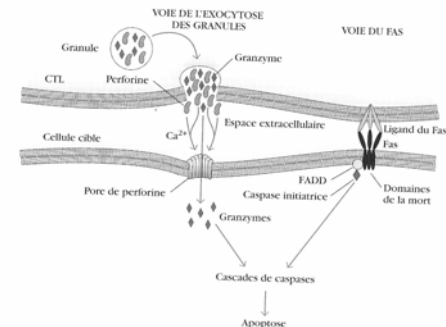
Les granzymes sont des sérines protéases :

- ↳ Activation d'une cascade de caspases induisant la mort par apoptose

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

Les mécanismes de la phase effectrice de la cytotoxicité

Cytotoxicité médiée par le système Fas/Fas ligand

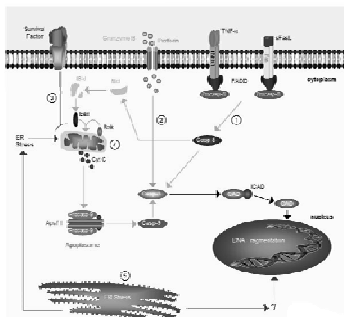


La protéine **Fas** (CD95) est exprimée de façon **ubiquitaire**
FasL (CD95L) a une **expression restreinte** aux cellules activées du système immunitaire

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

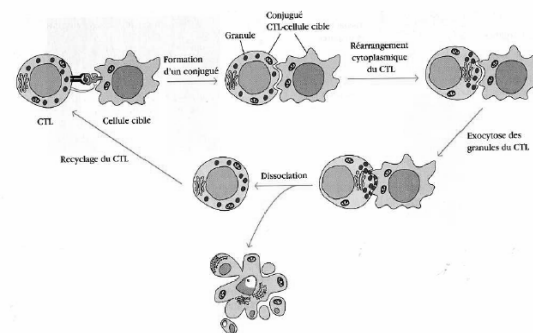
Le système TNF- α /TNF- α récepteur

- Les CTLs peuvent sécréter du **TNF- α** ou l'exprimer lié à la membrane après activation
- La liaison du TNF- α à son récepteur sur la cellule cible induit l'apoptose de la cellule cible



Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

EN RESUME



Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

Les autres cellules cytotoxiques: Les Cellules NK

Ils utilisent les mêmes mécanismes de cytotoxicité que les CTL

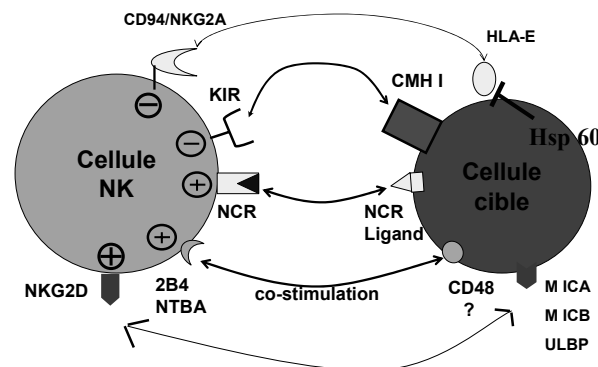
- Système **perforine/granzyme**
- Système **Fas/Fas ligand**
- Système **TNF- α /TNF- α Récepteur**

Mais

Leurs mécanismes de reconnaissance des cellules cibles n'est pas restreinte par le CMH

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

Les récepteurs et les ligands impliqués dans l'activation des cellules NK



Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

