

DES de Biologie Médicale Enseignement d'Immunologie



CM3.3.b

Phase effectrice des cellules T: Lymphocytes T cytotoxiques

Phnom Penh
Septembre 2009

Rôle des cellules cytotoxiques

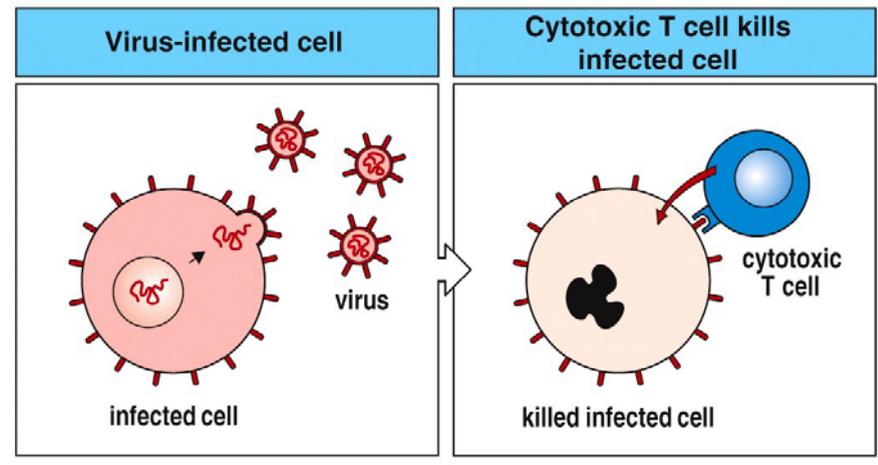
1. Eliminer :

- 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

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



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)

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

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

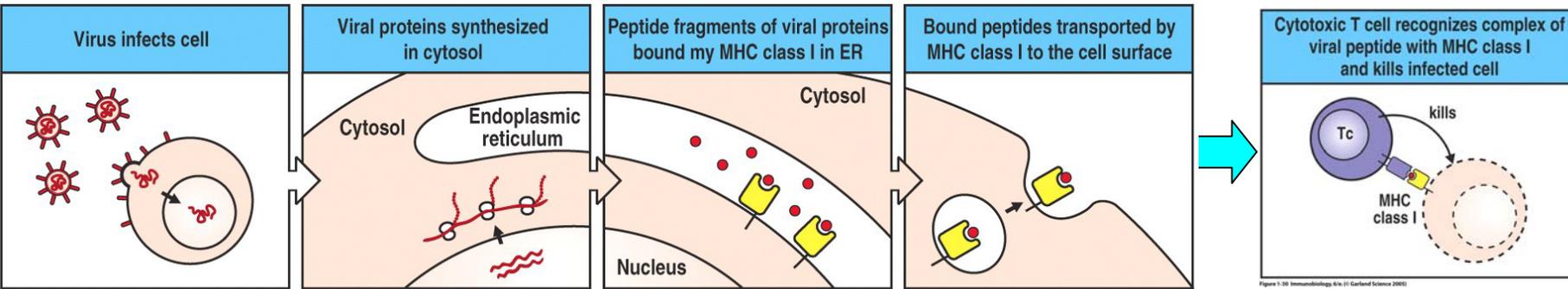
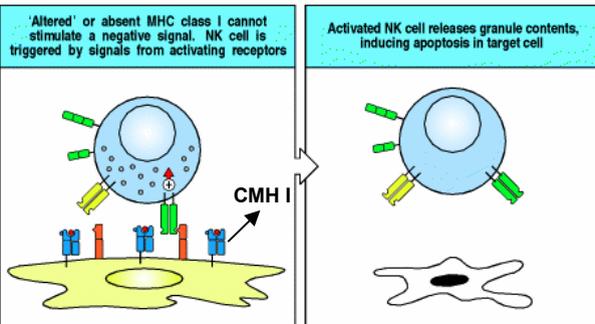


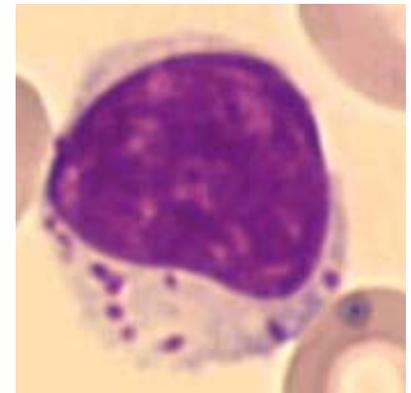
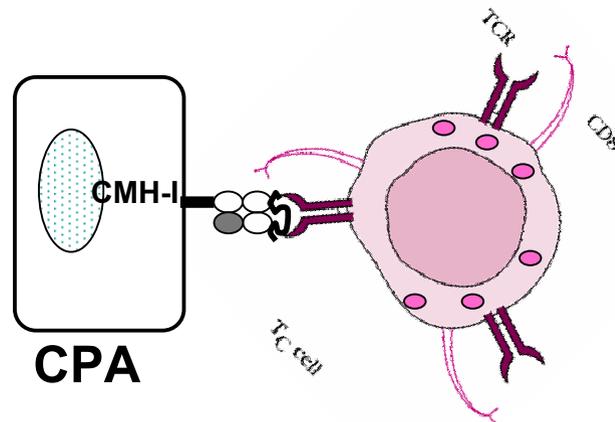
Figure 1-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- NK: Non restreinte par le CMH I



Les lymphocytes T cytotoxiques

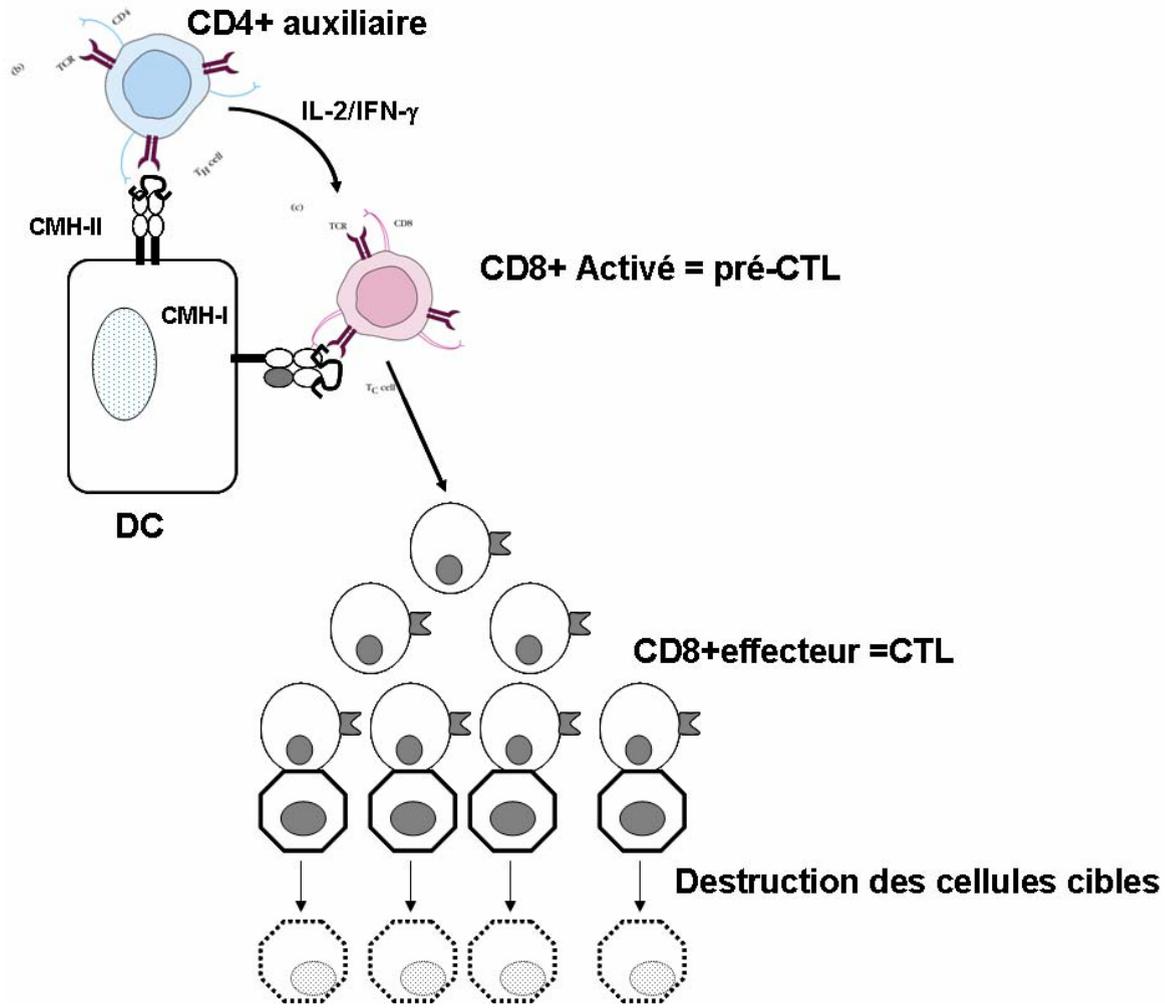
- Expriment un TCR $\alpha\beta$ spécifique de l'antigène qui permet de reconnaître sa cible
- Produisent des molécules cytoplasmiques ou membranaire qui leur permettent d'exercer leur fonction cytotoxique
- La plupart des CTL sont des lymphocytes T CD8+ et reconnaissent leur cible antigénique dans un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



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+

Activation des CTL

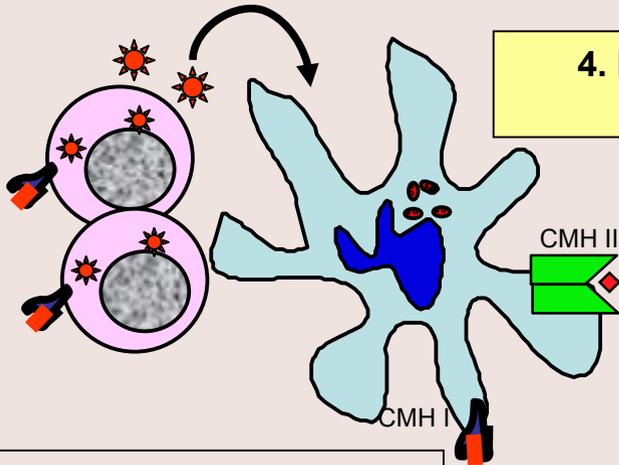


Activation des lymphocytes T CD8 : Relation immunité innée et adaptative

Site d'entrée du pathogène

1. Inflammation locale

Signaux de danger → DCs
Récepteurs de danger : TLRs



2. Immunité Innée

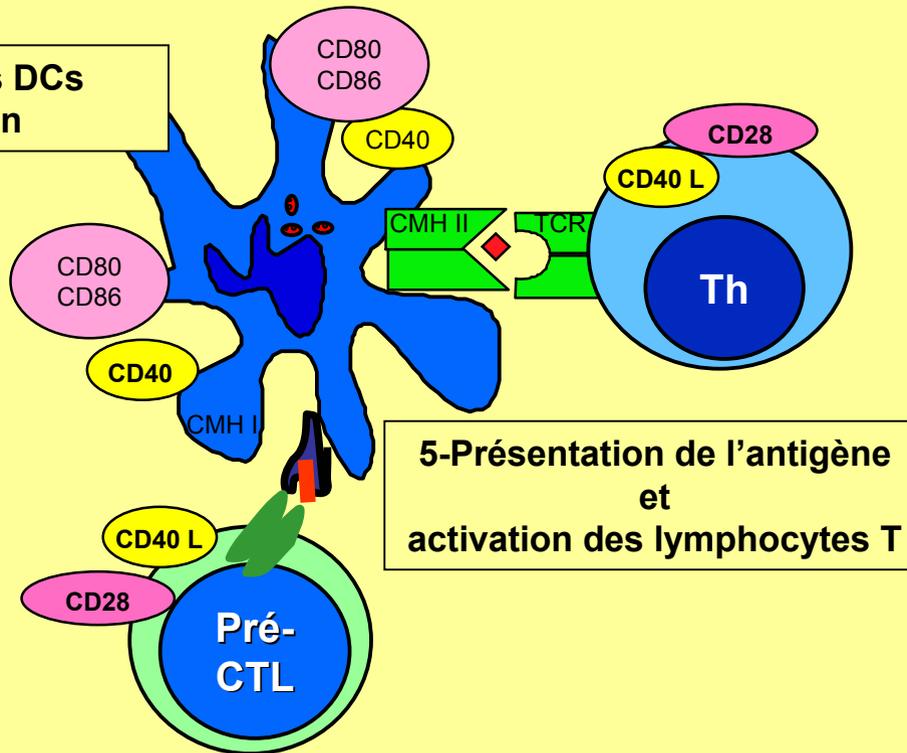
IFN- α/β
Cellules NK

3. Activation des DCs immatures

Capture et apprêtement de l'antigène

4. Migration des DCs → Maturation

Ganglion



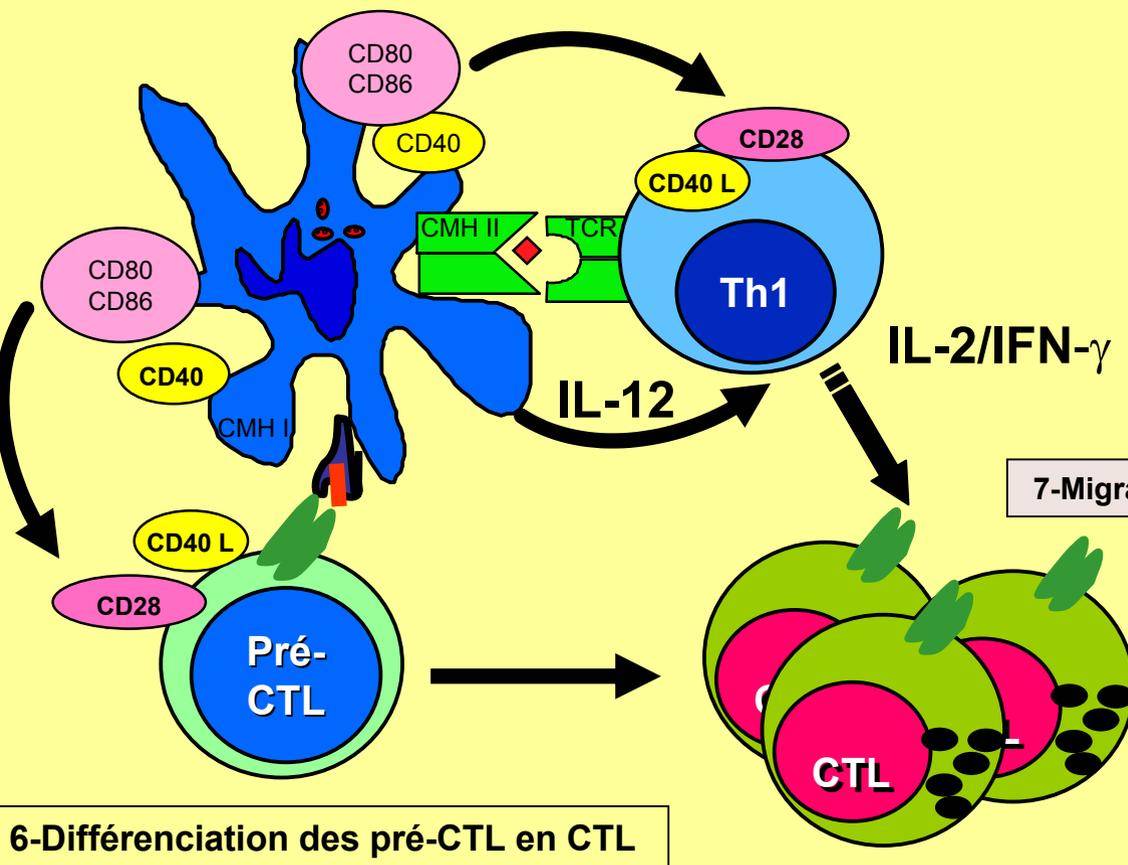
5-Présentation de l'antigène
et
activation des lymphocytes T

Pré-CTL

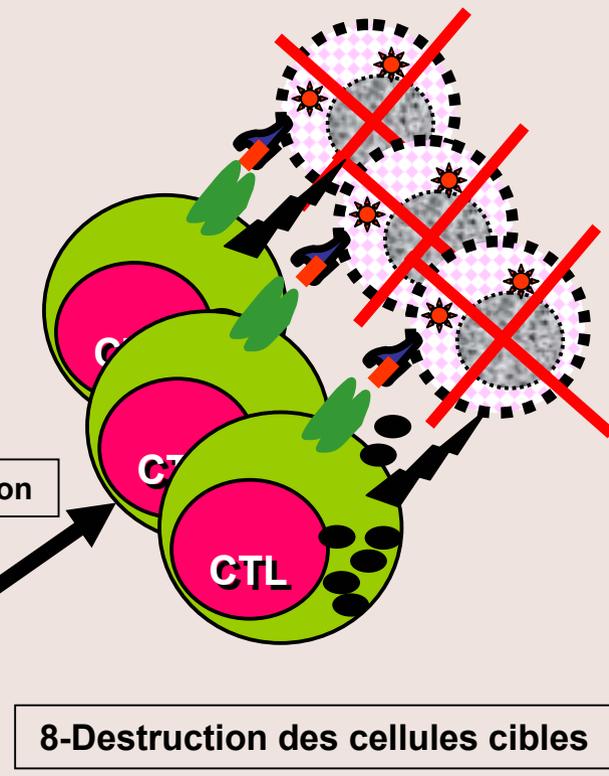
Th

Induction de la réponse T CD8 cytotoxique anti-virale

Ganglion



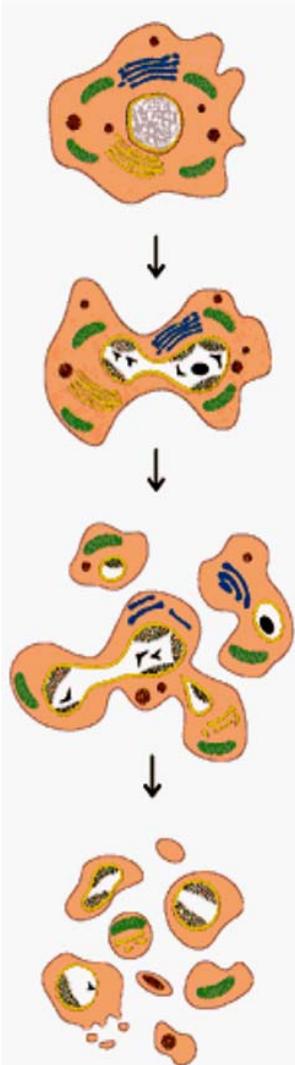
Tissu infecté



Etapes de la réponse T CD8 cytotoxique

- Cellule cible présentant un peptide (viral ou de bactérie intracellulaire) sur son CMH I, dans un tissu infecté
- Les DCs migrent dans le ganglion et présentent un antigène aux lymphocytes T CD4 naïfs
- Les lymphocytes T CD4 activés (Th1) produisent de l'IL-2 et de l'IFN- γ qui participent à la prolifération et différenciation des LT CD8
- Les lymphocytes T CD8 se différencient en lymphocytes T cytotoxiques (CTLs) et migrent jusqu'aux cellules cibles
- Reconnaissance de la cellule infectée par le CTL
- Lyse de la cellule infectée → Apoptose

L'apoptose des cellules cibles



Caractéristiques :

Condensation de la chromatine

Fragmentation de l'ADN (endonucléases)

Dégradation des protéines

Bourgeonnement de la membrane plasmique et fragmentation en vésicules :

↪ Formation de corps apoptotiques phagocytés par les macrophages/phagocytes adjacents

↪ Cytolyse de l'ensemble de la cellule

Avantages : Détruit la cellule mais aussi le matériel génétique dangereux dans le cas d'un hôte infectieux

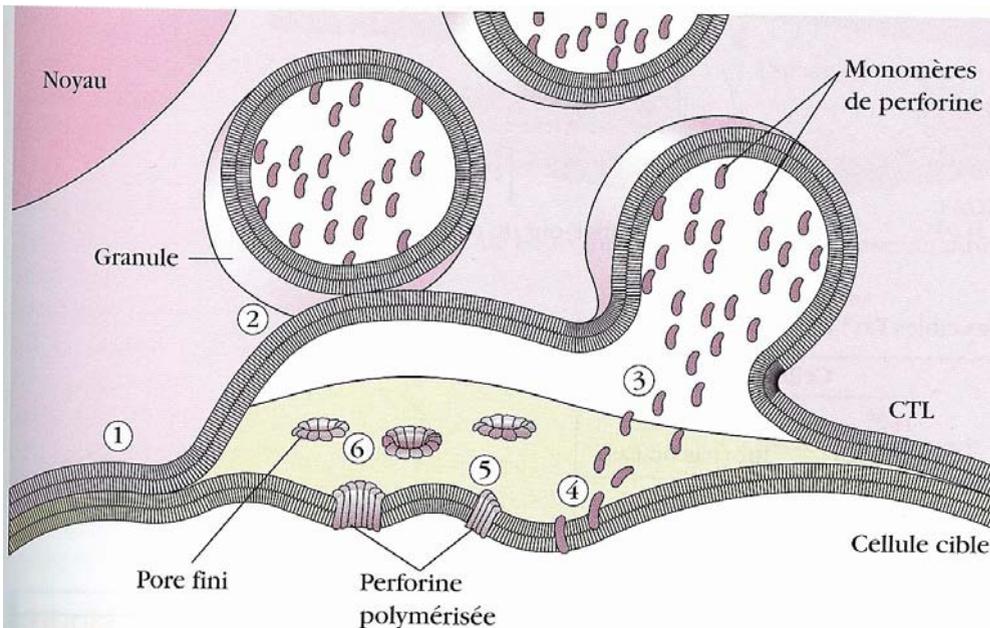
Les mécanismes de la phase effectrice de la cytotoxicité

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**

Cytotoxicité médiée par le système perforine/granzyme

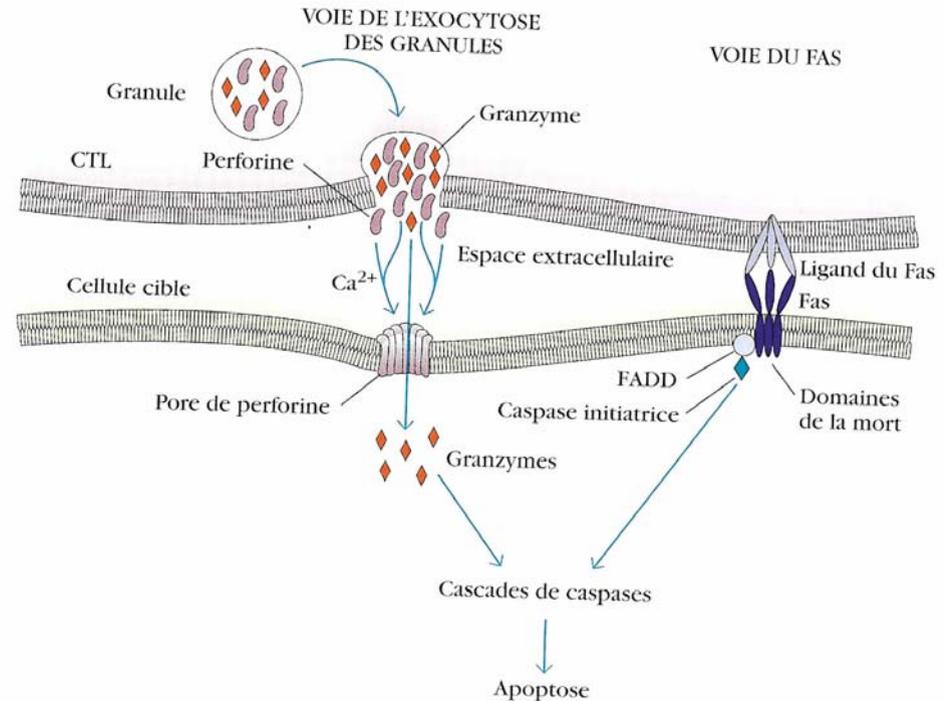
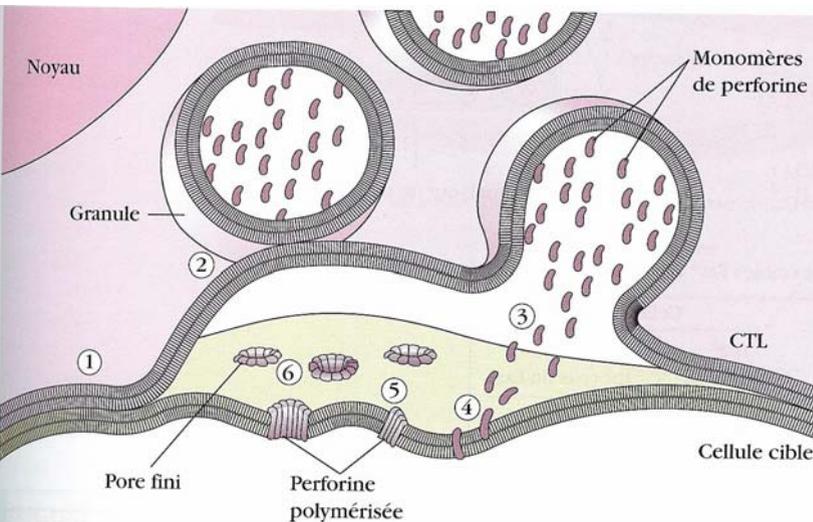
Formation de pores dans la membrane des cellules cibles



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

Cytotoxicité médiée par le système perforine/granzyme

Entrée du granzyme B dans la cellule cible

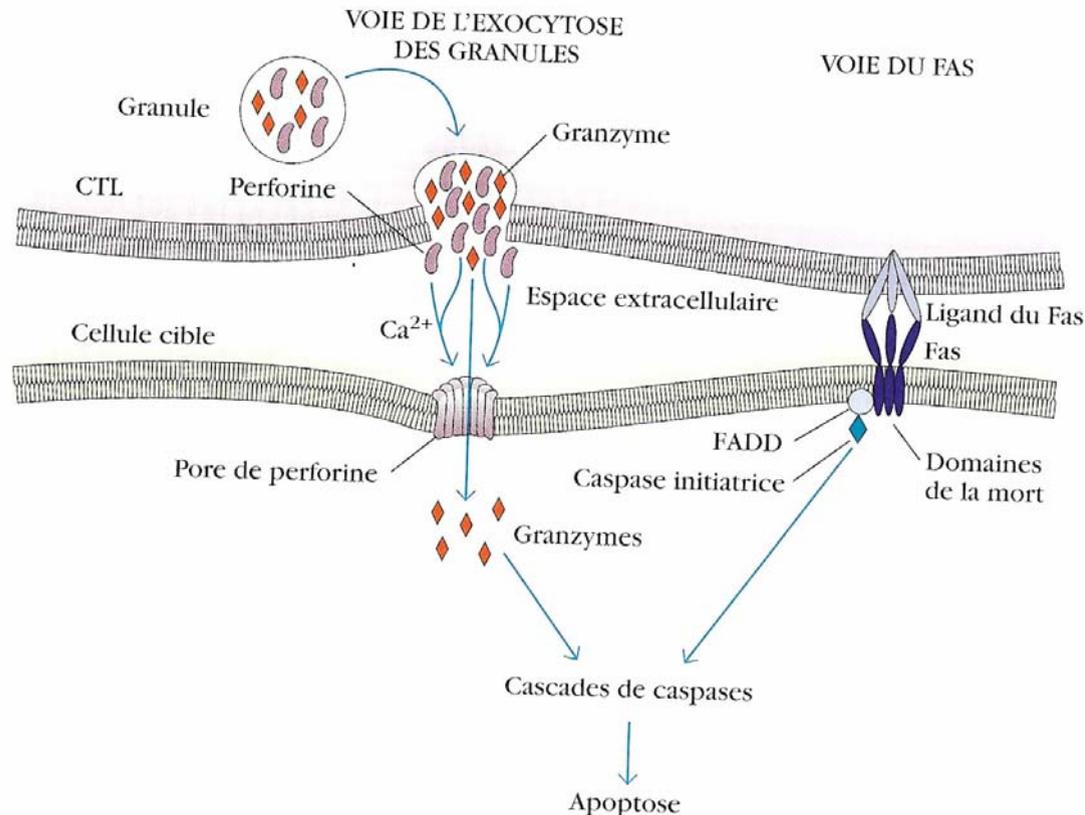


Les granzymes sont des sérines protéases :

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

Les mécanismes de la phase effectrice de la cytotoxicité

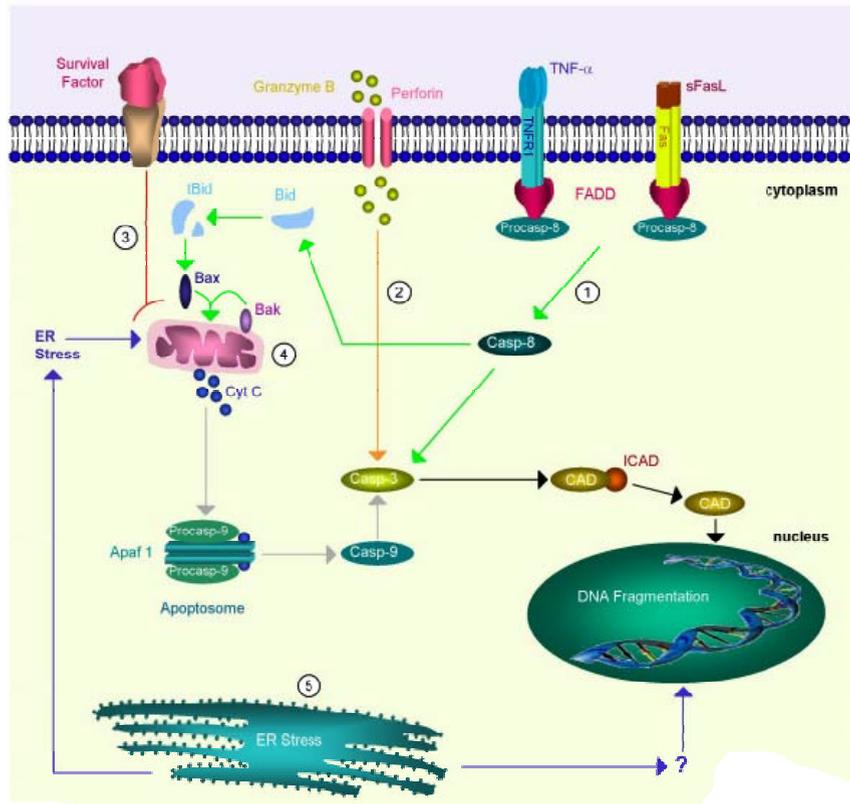
Cytotoxicité médiée par le système Fas/Fas ligand



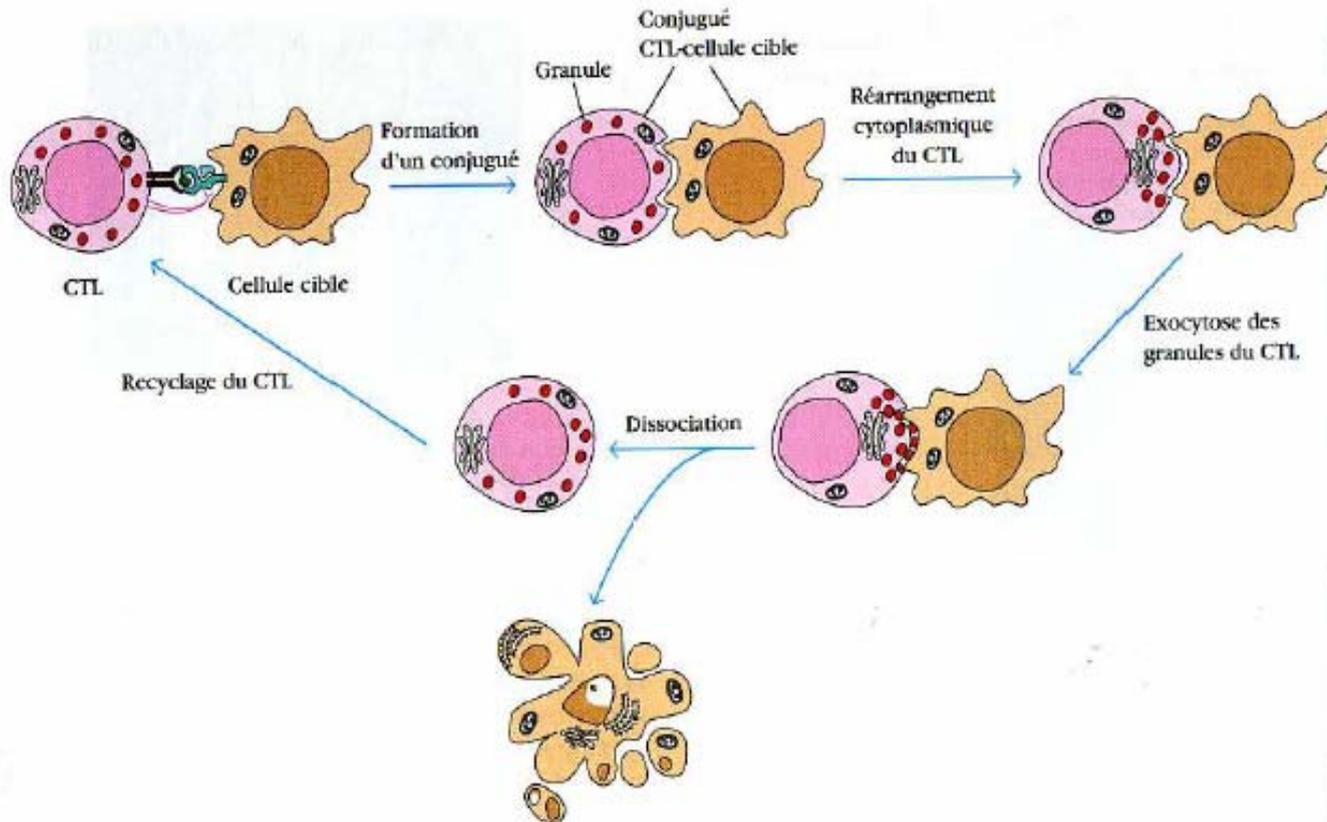
La protéine **Fas** (CD95) est exprimée de façon **ubiquitaire**
FasL (CD95L) a une **expression restreinte** aux cellules activées du système immunitaire

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



EN RESUME



Les autres cellules cytotoxiques: Les Cellules NK

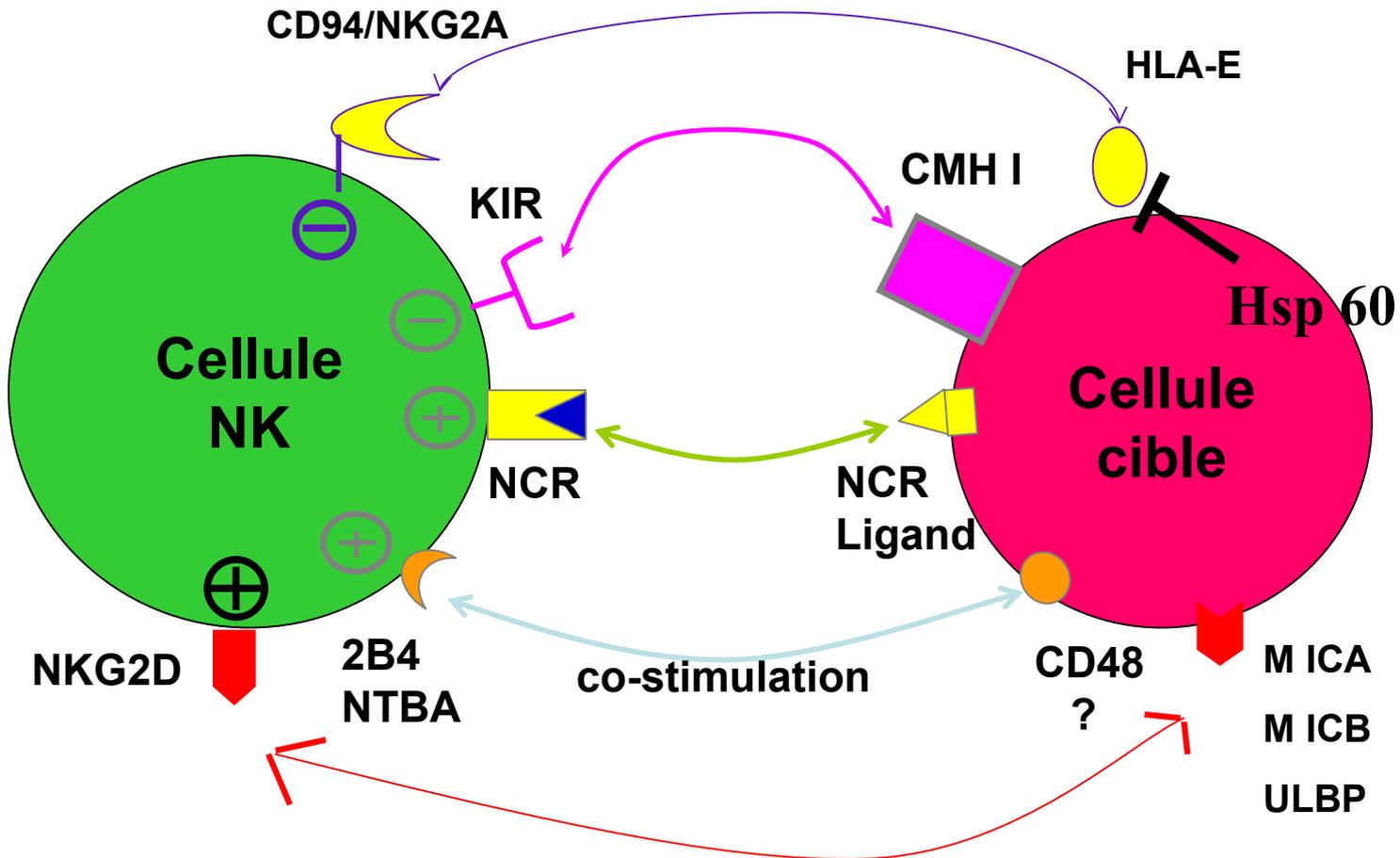
Ils utilisent les mêmes mécanismes de cytotoxicité que les CTL

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

Mais

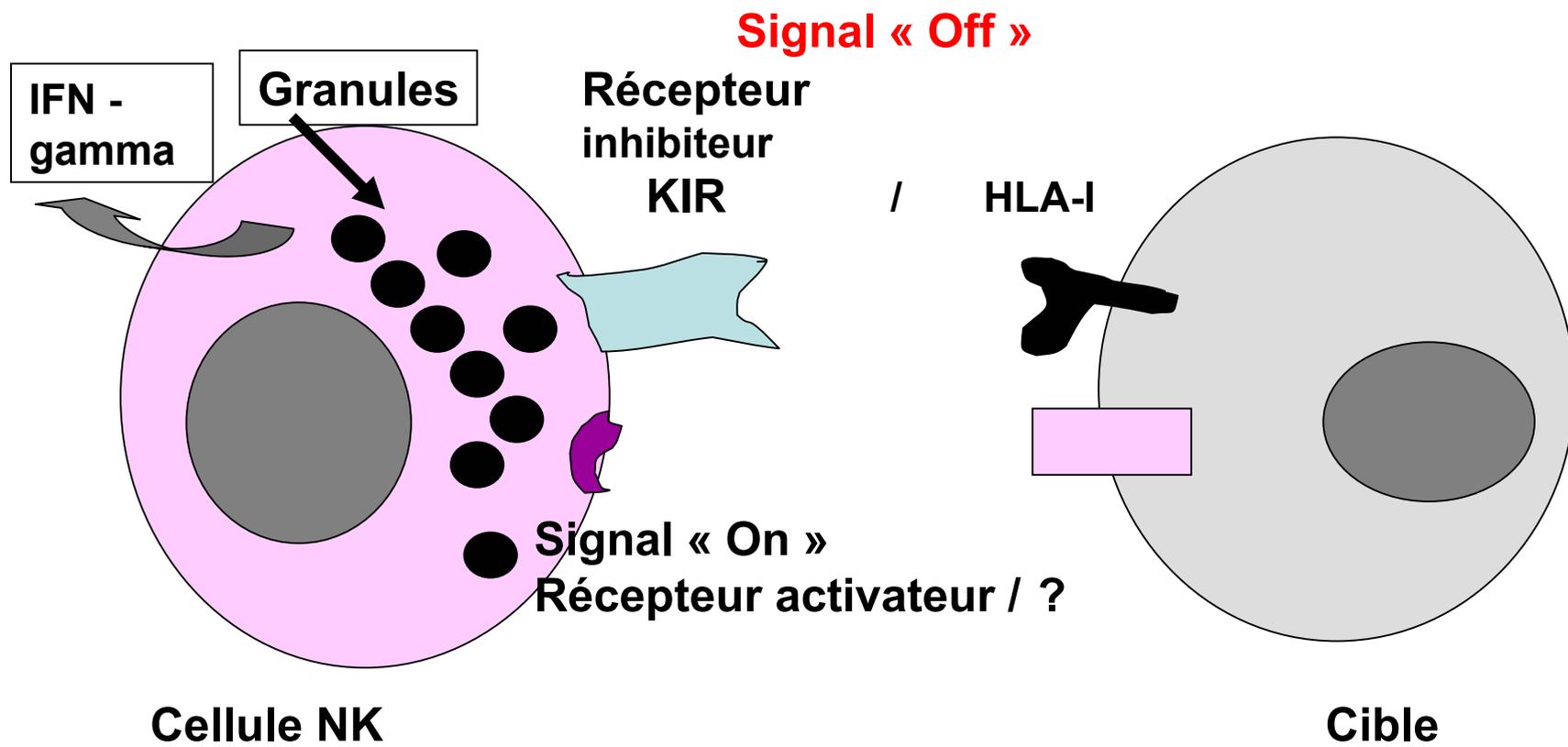
Leurs mécanismes de reconnaissance des cellules cibles n'est pas restreinte par le CMH

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



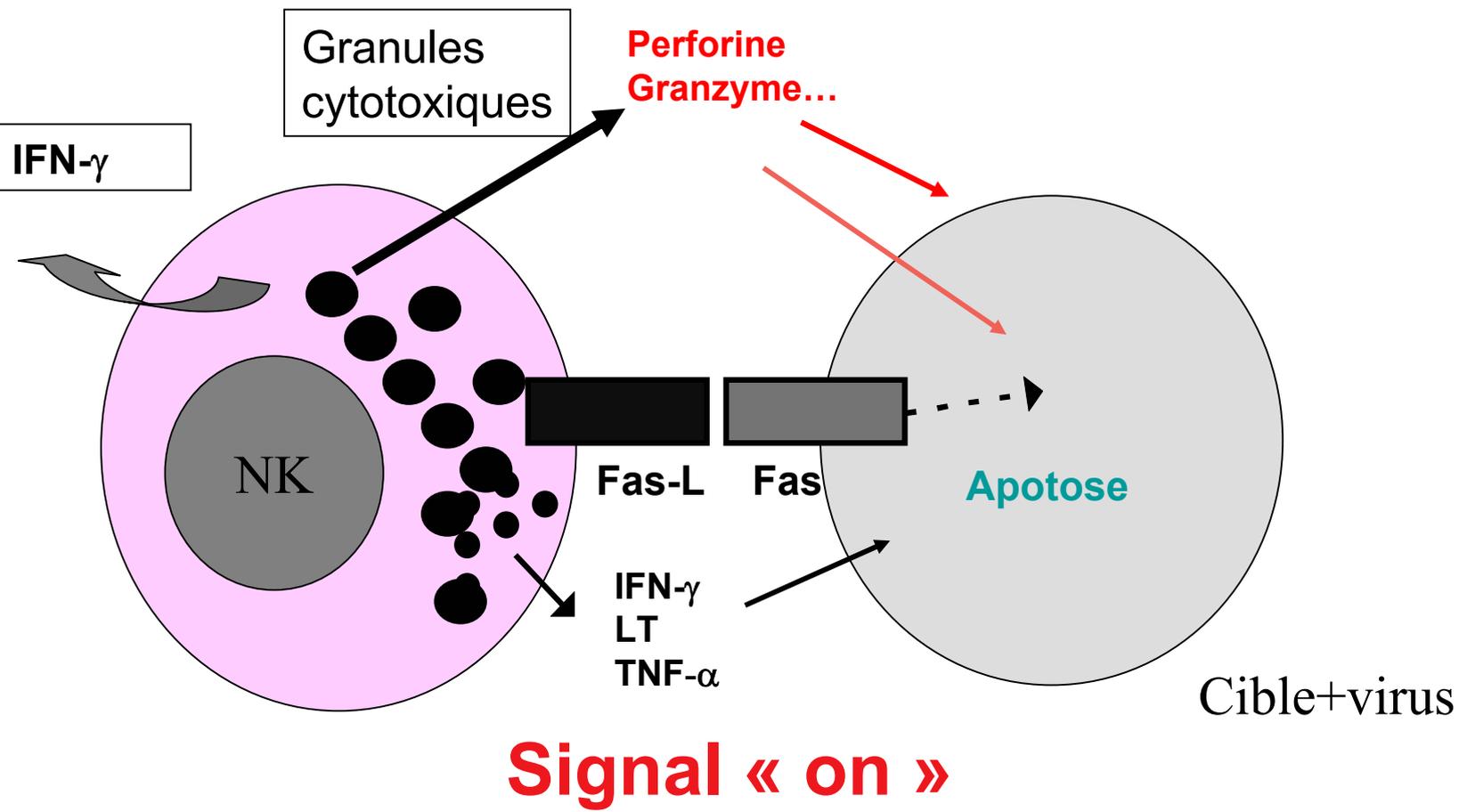
Cytotoxicité Naturelle, Non spécifique d'antigène

- Régulée Négativement par le CMH-I
- mais **Non restreinte par le CMH-I**



Signal Off > On → Pas de lyse
Signal Off < On → Cytotoxicité

Si signal activateur > signal inhibiteur : cytotoxicité



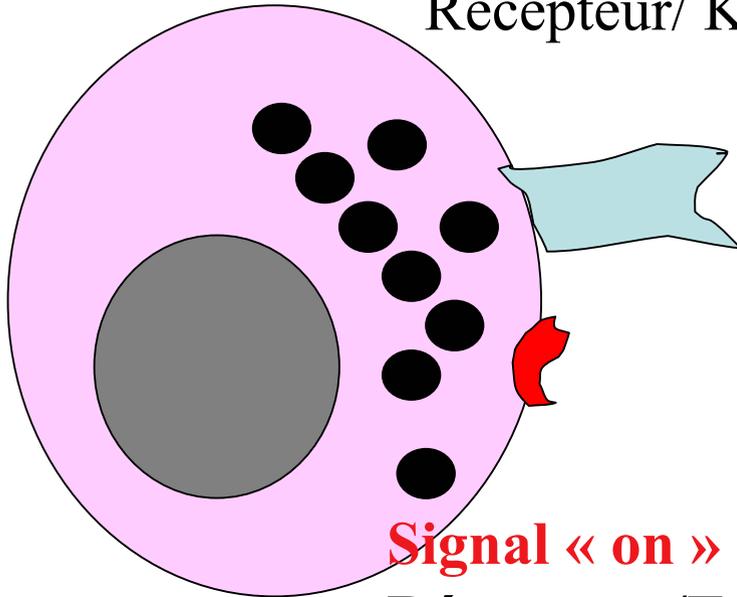
Cellules NK et cytotoxicité spécifique d'antigène:
ADCC: Antibody-dependent-cellular-cytotoxicity:

Cellule NK

Cible

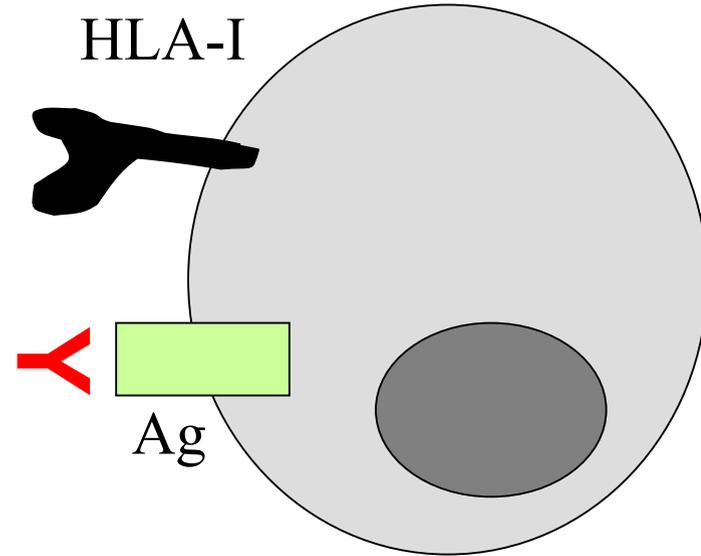
Signal « off »

Récepteur/ KIR



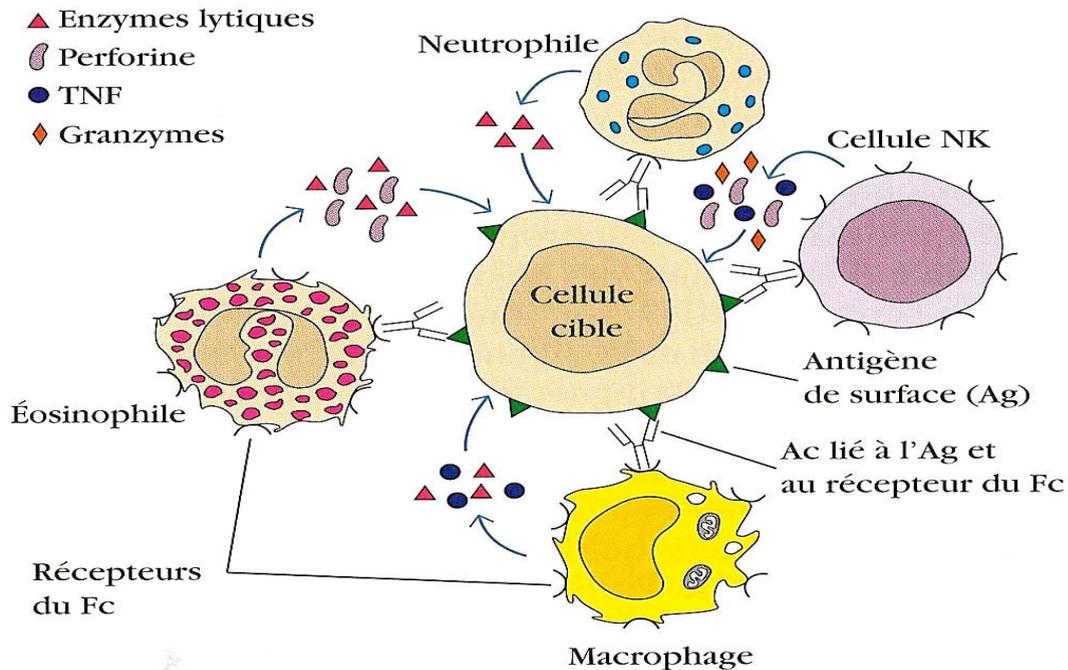
Signal « on »

Récepteur /FcR g III : CD16



Signal off < on → lyse de la cible

Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)



↳ Les cellules cytotoxiques non spécifiques sont dirigées vers les cellules cibles par la liaison à la région Fc de l'anticorps lié de manière spécifique aux antigènes de surface des cellules cibles