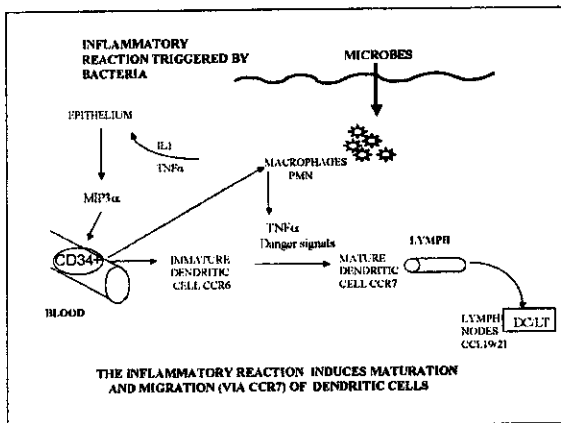
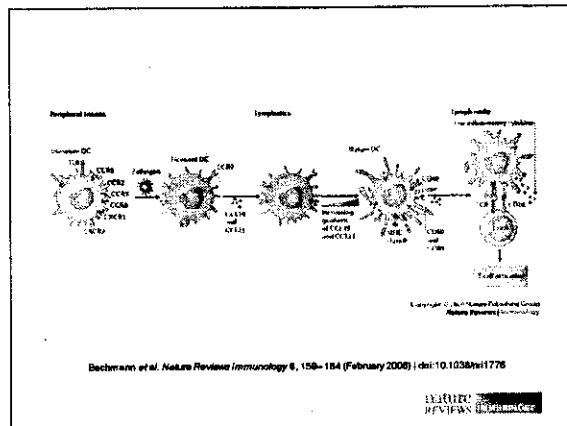


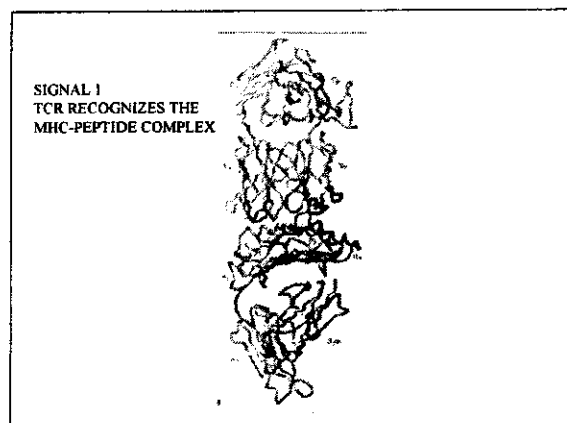
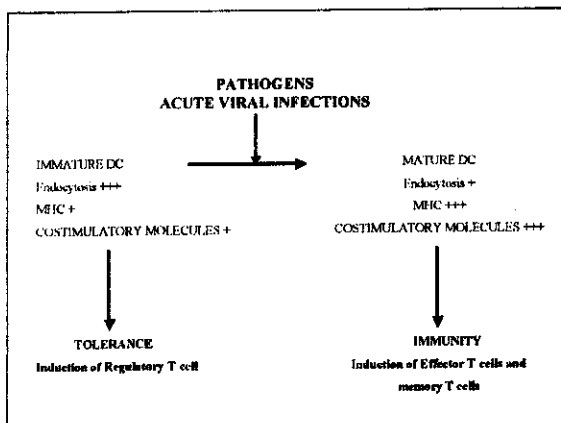
Compléments de cours
BMC423.06
Catherine Fridman
présentation Ag, activation T,
synapse



THE MHC-PEPTIDE COMPLEX IS PRESENTED TO NAIVE T LYMPHOCYTES BY « ANTIGEN-PRESENTING CELLS »

CHARACTERISTICS of APC

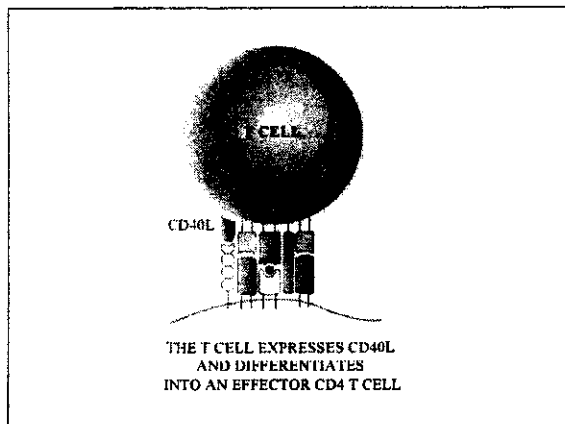
	DENDRITIC CELL	MACROPHAGE	B LYMPHOCYTE
Entry of antigen	Macropinocytosis Phagocytosis Viral infection	Phagocytosis	Via Ag receptor
MHC Expression	high in lymphoid tissues (mature DC)	Inducible - / +++	Constitutive Increased by activation
Expression of Costimulant	Constitutive (mature DC)	Inducible - / +++	Inducible - / +++
Ag presented	Peptides Viral Antigens Allergens	Extracellular and intracellular pathogens	Solubles Toxins Viruses
Localization	Lymphoid Tissue Connective Tissues Epithelia	Lymphoid Tissue Connective Tissue Cavities (peritoneal, pleural...)	Lymphoid Tissue Blood



The diagram illustrates the T cell activation pathway. An Antigen Presenting Cell (APC) is shown on the right, presenting an MHC-peptide complex to the T cell receptor (TCR) on the left. The TCR is associated with CD28 and B7. The TCR signal leads to the activation of Cdk4, Cdk6, and Cyclin D3, which then leads to the activation of p27. The p27 signal leads to the activation of IL2. A note indicates that p27 is a cdk inhibitor.

IL2	
IL2	

2



LES DEUX ACTEURS DE PREMIER RÔLE DE LA SYNAPSE

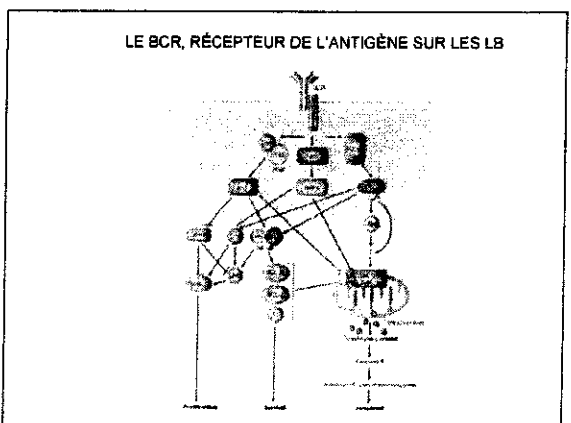
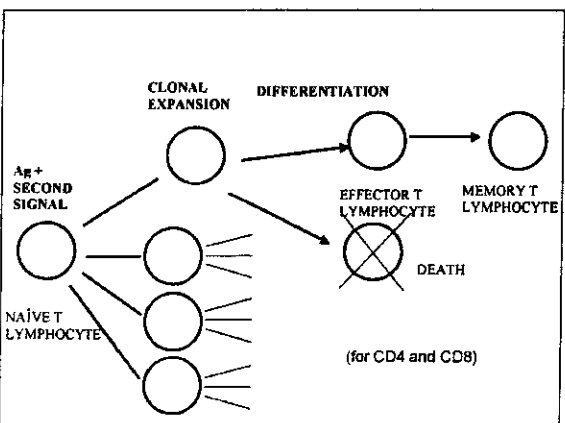
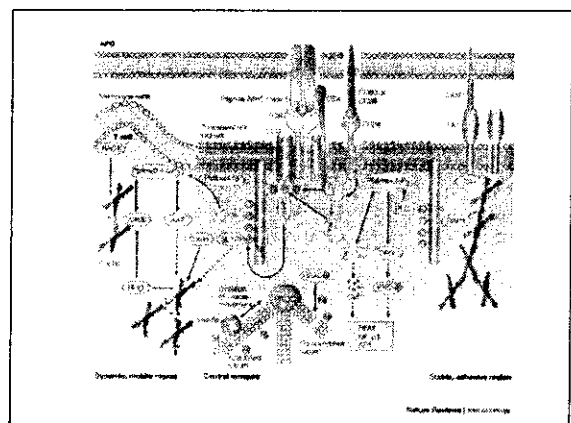
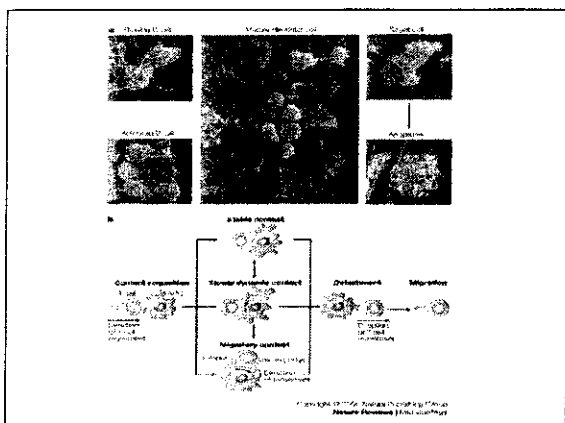
CPA : CMH-PEPTIDE

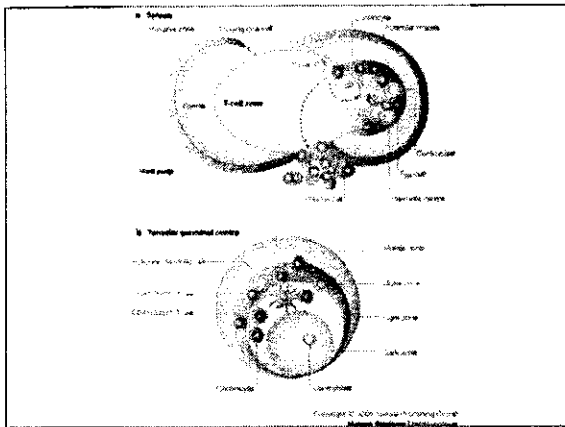
LT : TCR

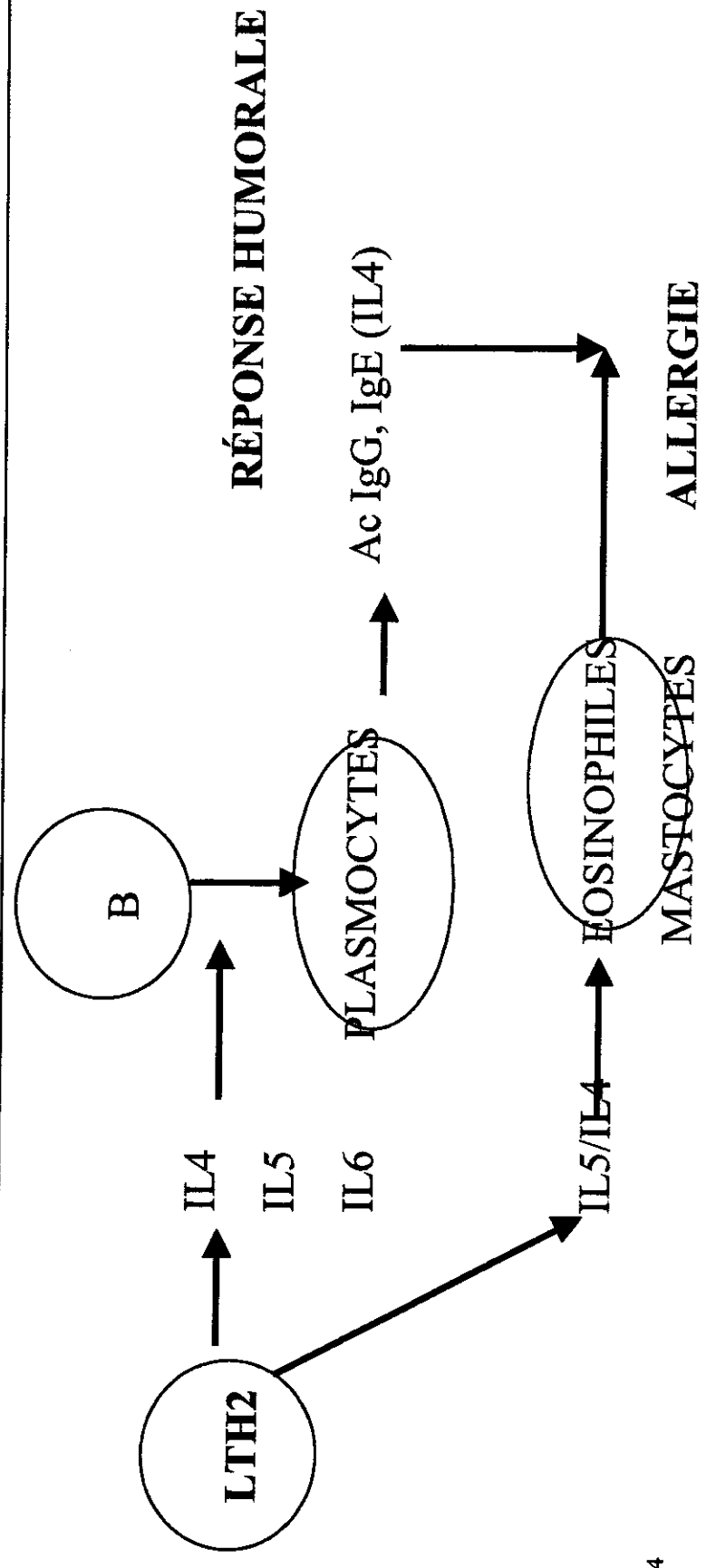
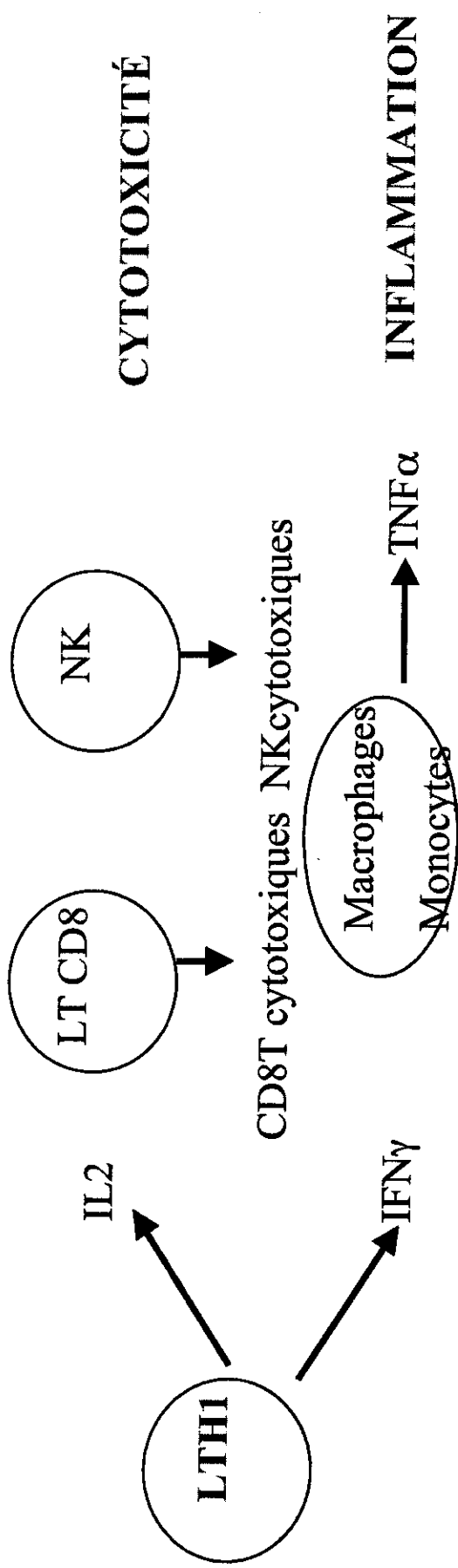
LES SECONDS RÔLES :

- CD4/CD8
- INTÉGRINES, MOLÉCULES D'ADHÉRENCE
- MOLÉCULES DE CO-SIGNALISATION...

L'ensemble des éléments est nécessaire à la réaction immunologique







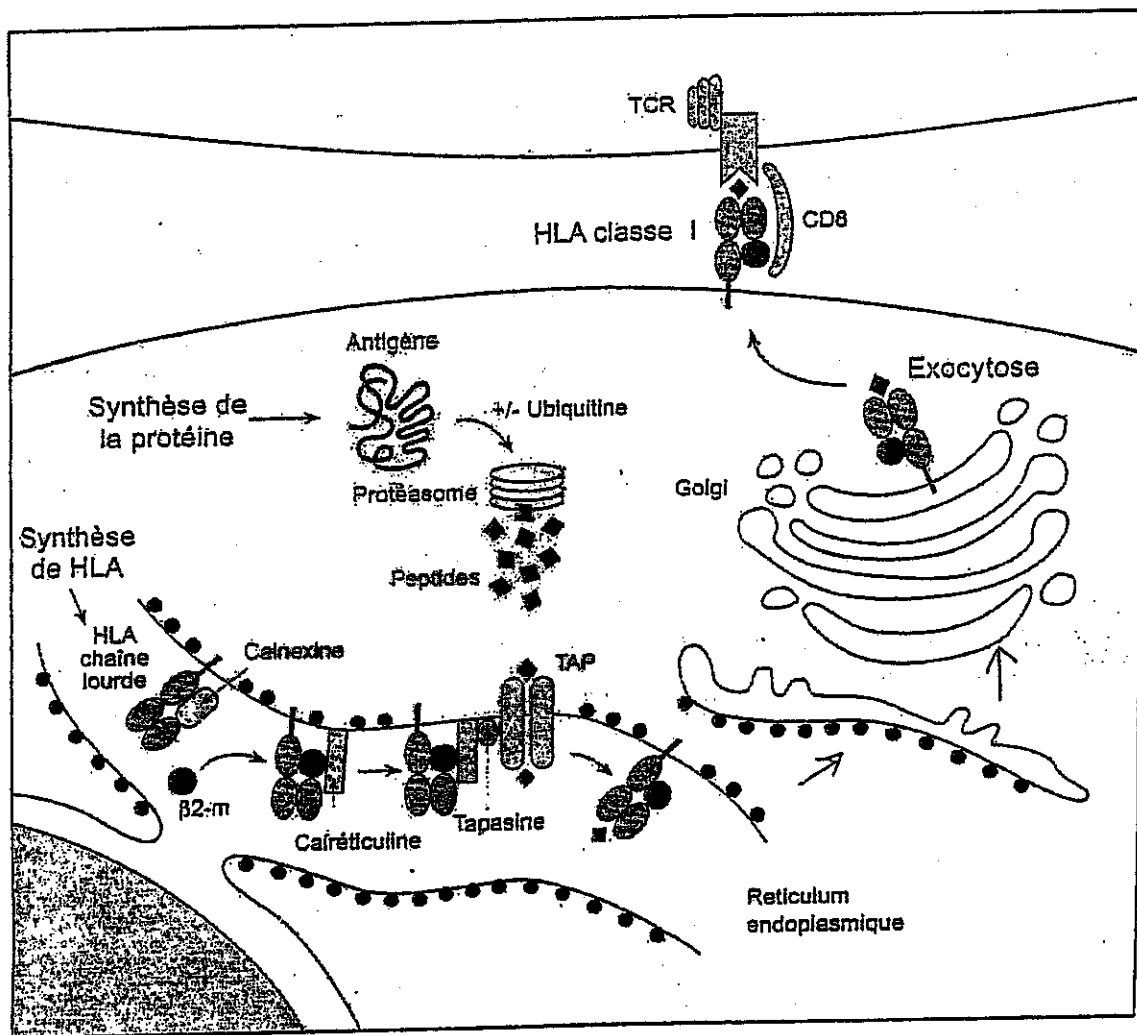


Figure 2-80 Voie de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe I.

Calnexine
Calréticuline
Tapasine } = prot. chaperonnes -

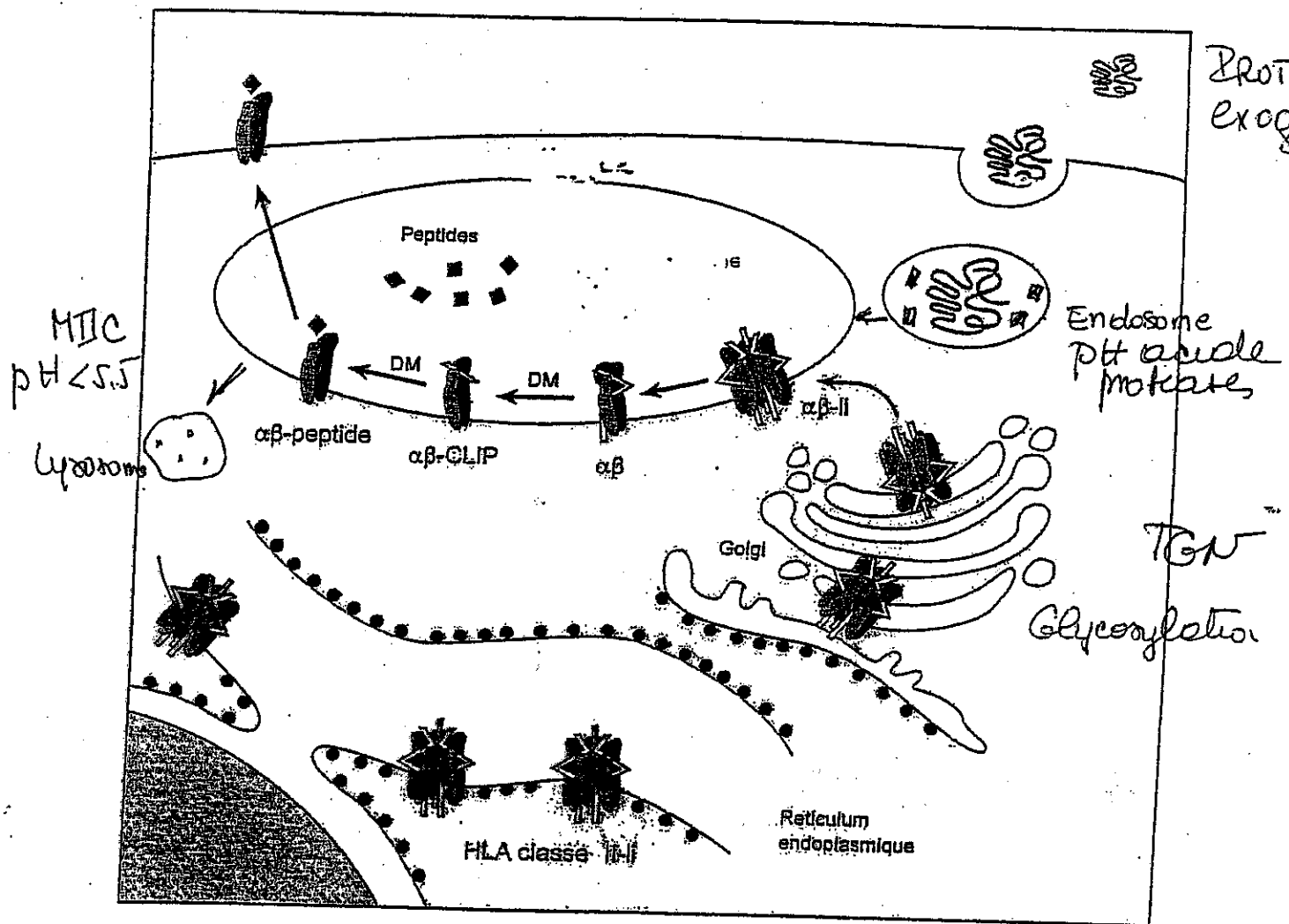
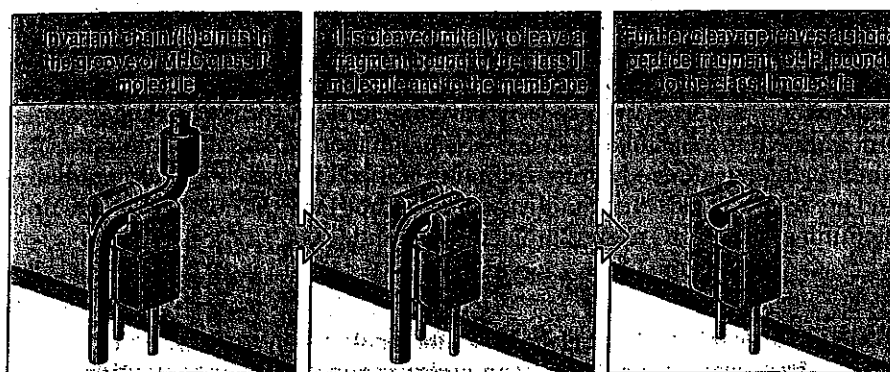
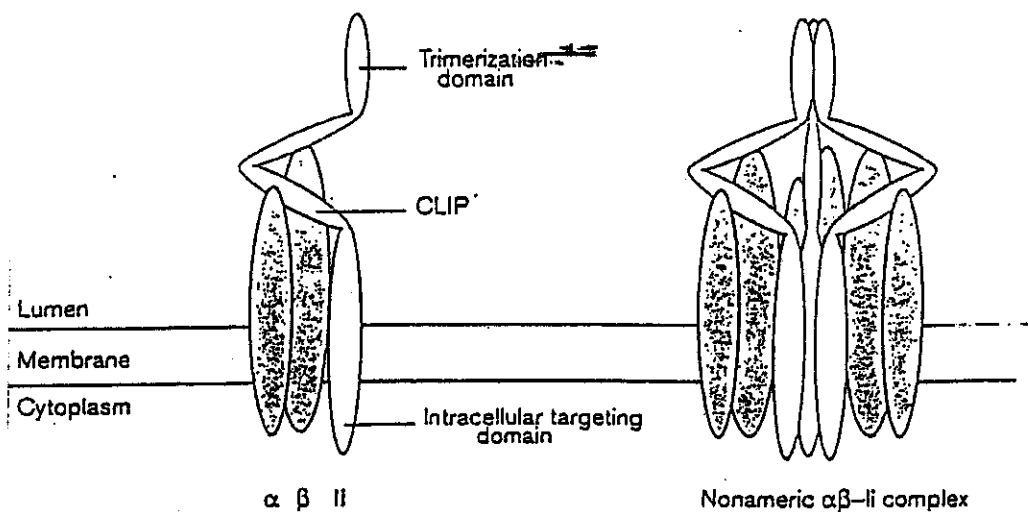


Figure 2-61. Voie de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II.

TABLE 7. Effect of HLA-DM on peptide on rates and off rates for binding to HLA-DR1

Peptide	HLA-DM	Half-life for binding	Half-life for release
CLIP (80-103)	-	60 min	11 hr
	+	9 min	0.3 hr
MBP (90-102)	-	62 min	86 hr
	+	9 min	1 hr
HA (307-319)	-	67 min	144 hr
	+	10 min	144 hr

Adapted from the data of Sloan et al. (299). The on (association) and off (dissociation) rates of biotinylated peptide from purified soluble HLA-DR1 were measured by fluorescence assay, in the presence or absence of HLA-DM. The on rates of all three peptides are increased similarly in the presence of DM and probably reflect the rate-limiting dissociation of the bound CLIP fragment of the invariant chain. In contrast, once the peptides are bound, the off rates differ due to differences in affinity. Thus, HLA-DM catalyzes release of more weakly binding peptides and allows stable binding of higher affinity peptides. In effect, this is an editing function of HLA-DM.



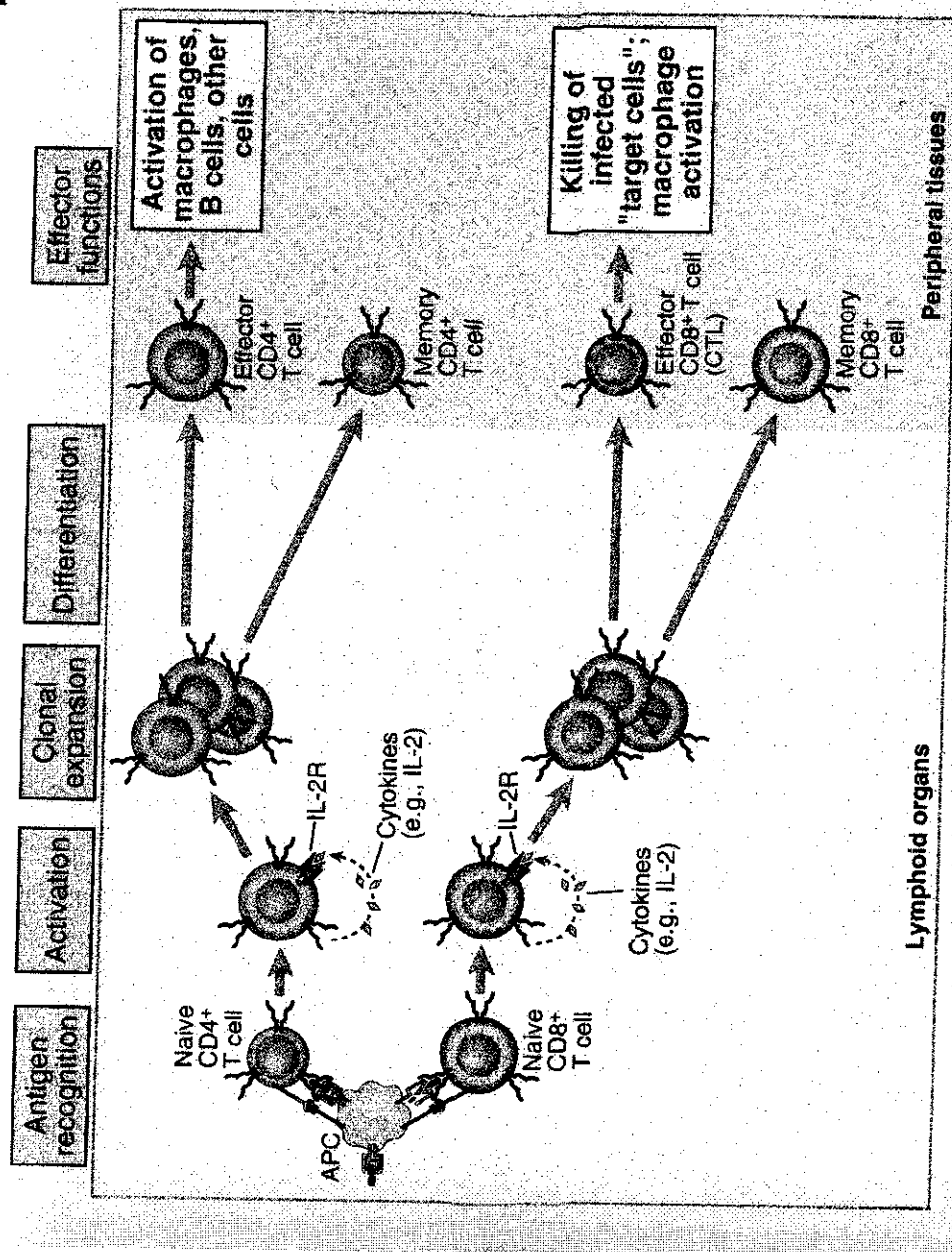
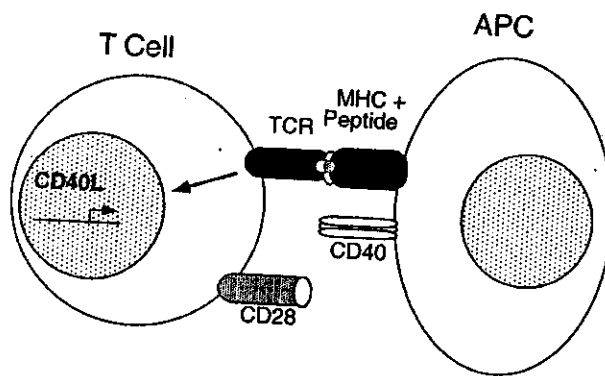
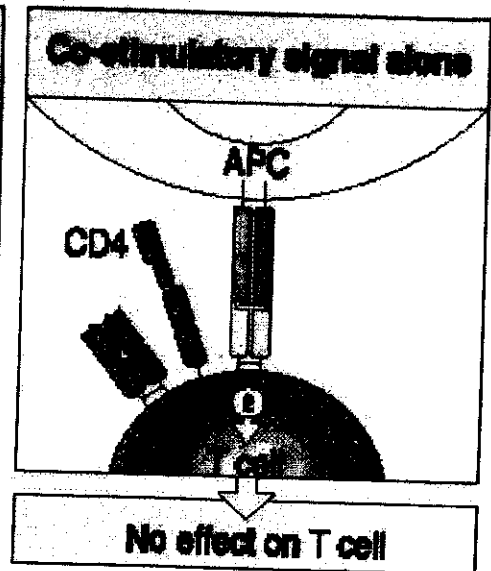
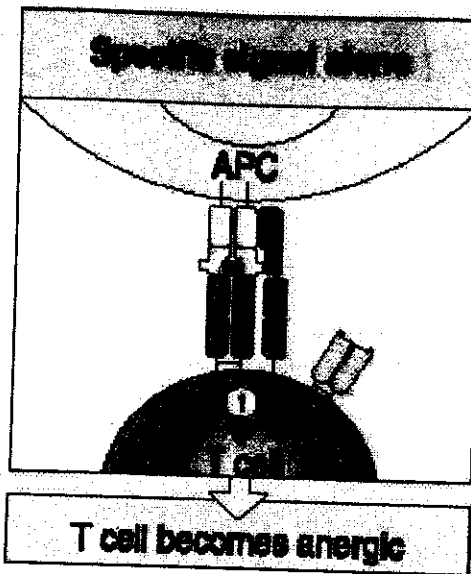
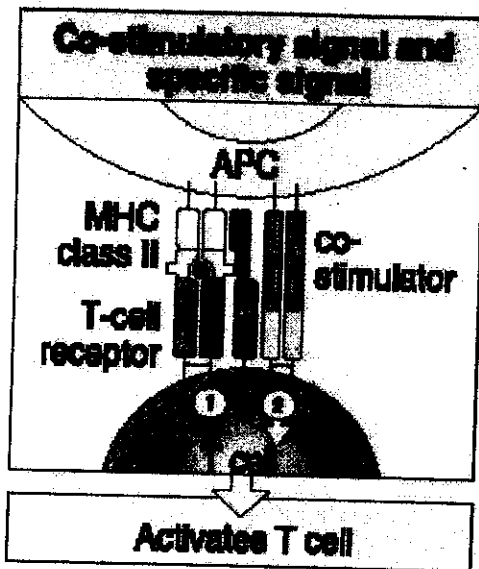
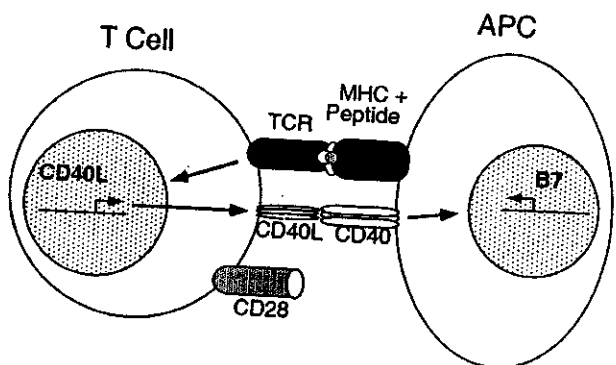


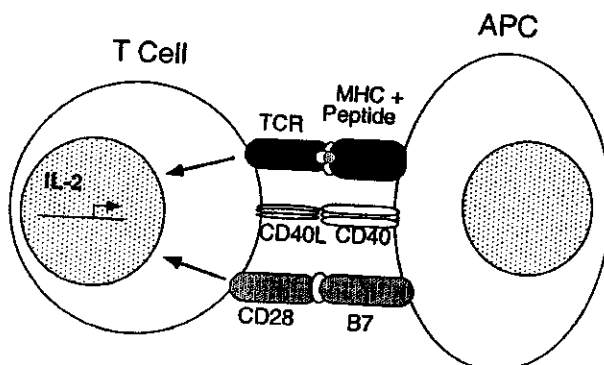
Figure 8-2 Phases of T cell responses.



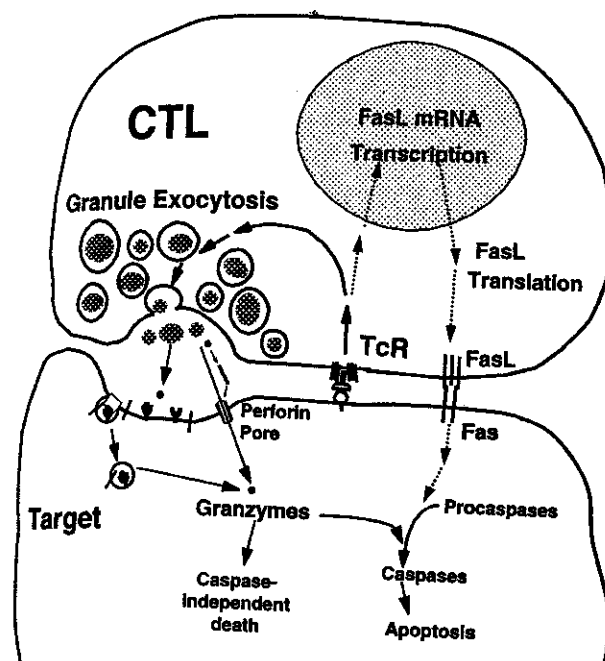
TCR stimulation induces CD40L

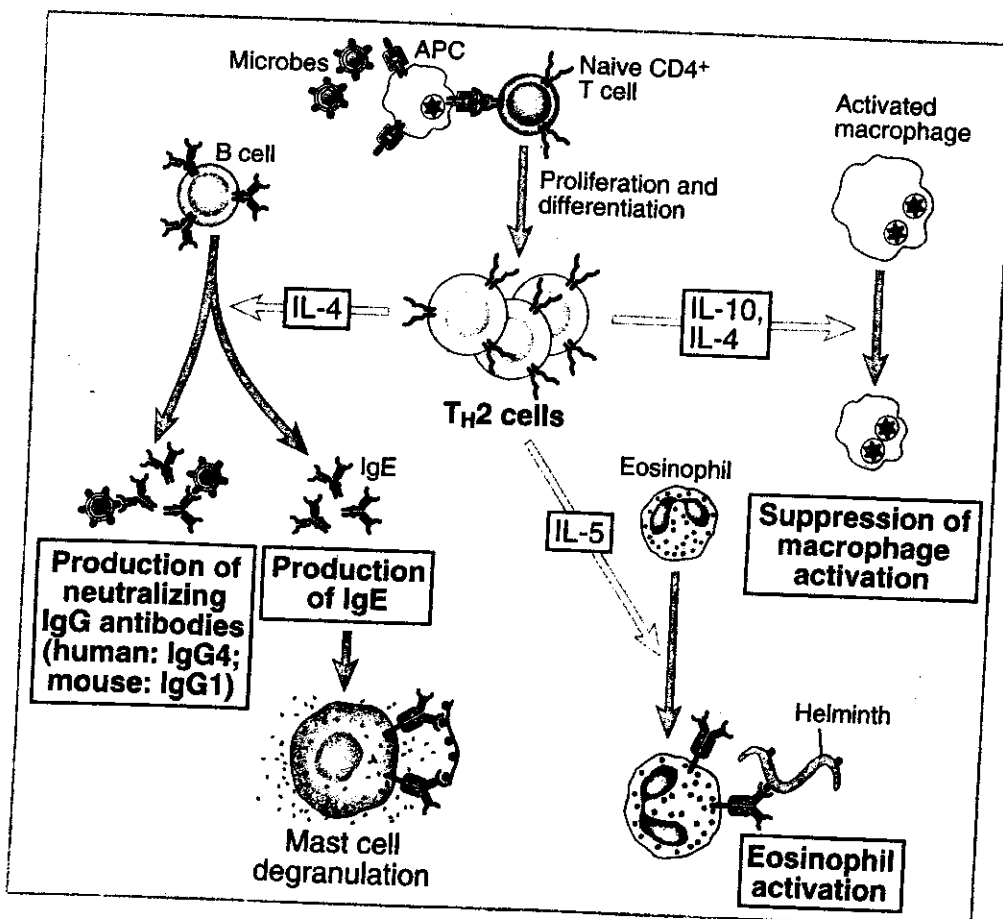
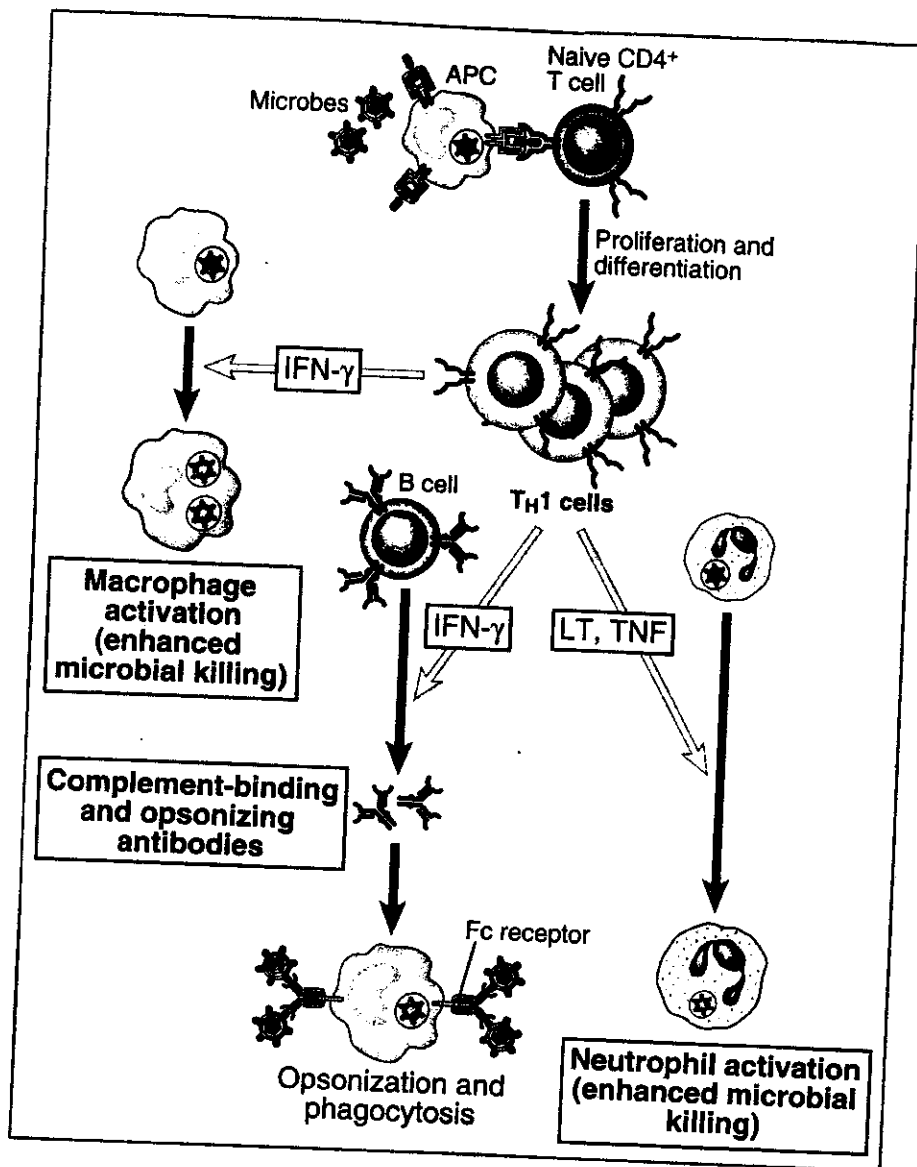


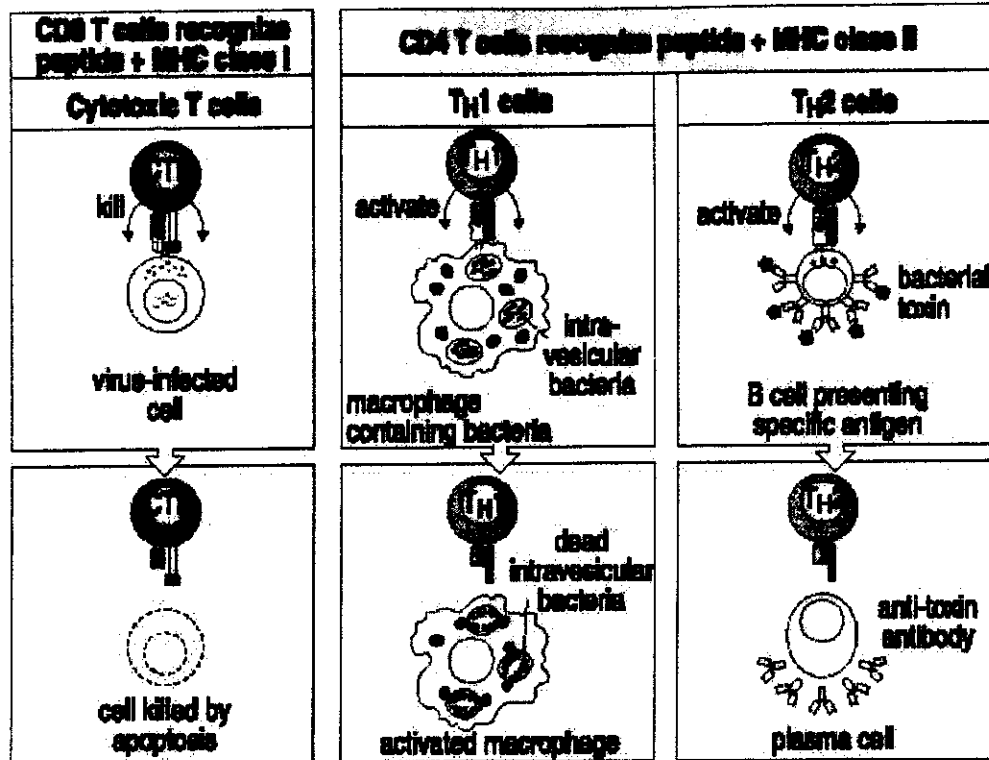
CD40 stimulation induces B7



TCR + CD28 stimulation induces IL-2 Gene Activation







LES CYTOKINES BMC 423
Cours E. Tartour et C. Fridman, 2006

1. Généralités

1. Cytokines à récepteurs de type I (chaîne γ) : IL2, IL15, IL4, IL7
2. Cytokines à récepteurs de type II : IFNs et IL10
3. Cytokines à récepteurs de type III (gp130) : IL6
4. Cytokines à récepteurs de type IV (RTN) : TNFa
5. Cytokines à récepteurs de type (RIL1) : IL1

7. Rôle des cytokines dans l'inflammation

8. Cytokines et lymphocytes TH1 et TH2

- les TH1 et TH2
- différenciation des TH1 et TH2
- fonctions des TH1 et TH2
- Migration des LT
- Régulation de la balance TH1/TH2
- TH et pathologies

9. Les lymphocytes T suppresseurs

Présentation générale des cytokines

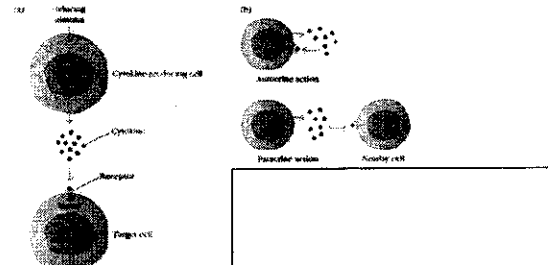


FIGURE 12-1 (a) Overview of the induction and function of cytokines. (b) Most cytokines exhibit autocrine and/or paracrine actions, some exhibit endocrine action.

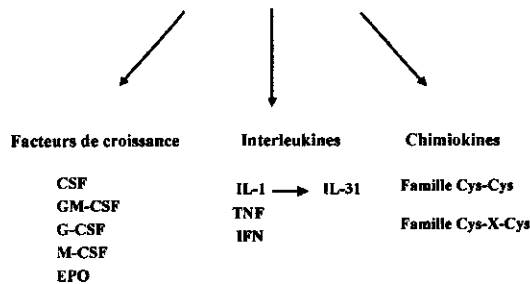
Principales différences entre les cytokines et les hormones

- La majorité des cytokines ont une action locale (paracrine ou autocrine) tandis que les hormones agissent le plus souvent à distance de leur lieu de sécrétion
- Une cytokine donnée peut être produite par un très grand nombre de cellules de différentes origines tandis que les hormones sont produites en général par un seul type cellulaire spécialisé (insuline et pancréas...)

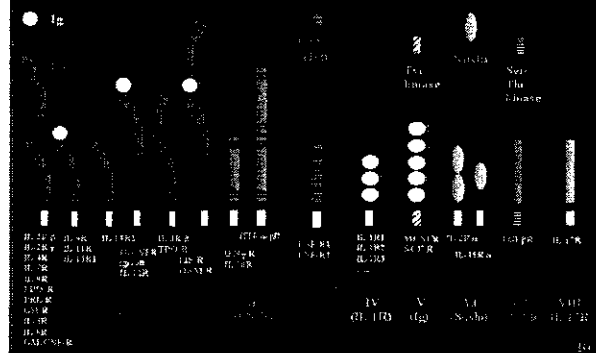
PROPRIETES DES INTERLEUKINES

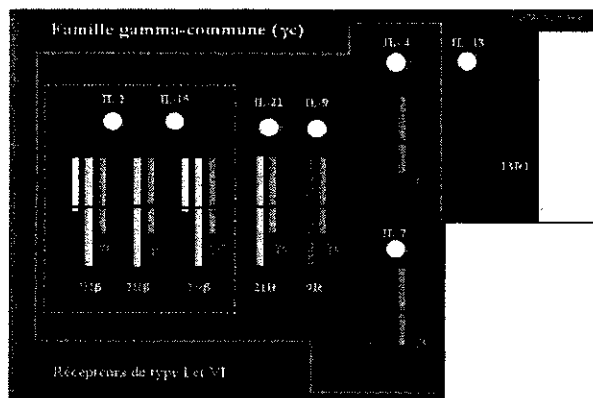
- Poids moléculaire : 10-25 kDa
 - Homologie de séquence
- TNFa et TNFb (28%)
IL-1a et IL-1b (26%) $\longrightarrow$ Récepteur commun
- Forme active
 - Monomère (IL-1, IL-6...)
 - Dimère (IL-8, IL-10)
 - Trimère (TNF)
 - Active à très faible concentrations (pg/ml)
 - Agissent souvent en synergie avec d'autres cytokines (IL12 et IL-18, IL-1-IL6-TNF)

FAMILLES DE CYTOKINES



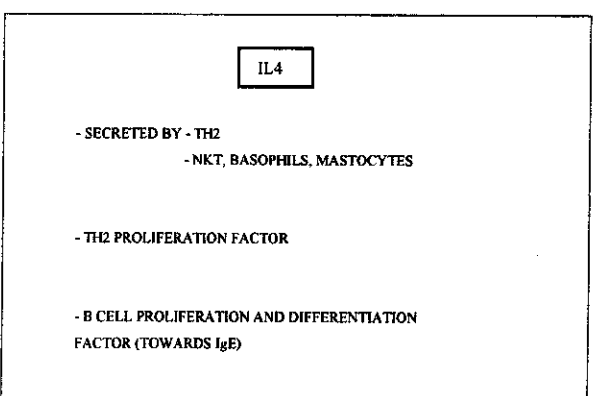
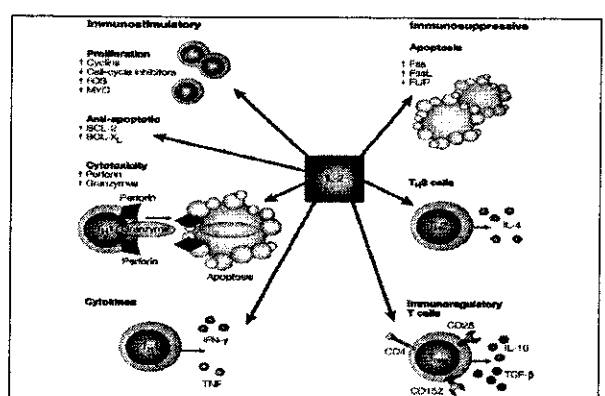
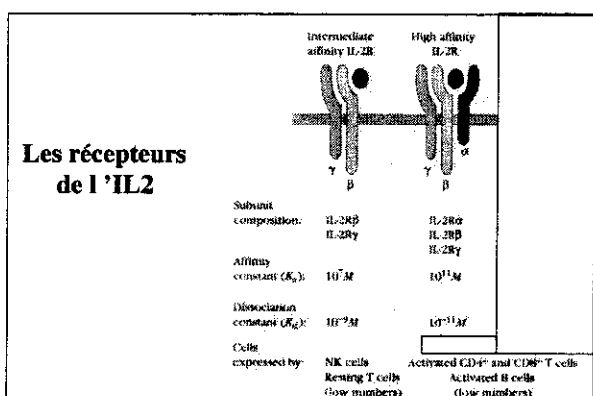
CHAÎNES RECEPTRICES





Redondance Fonctionnelle

	IL-2	IL-4	IL-7	IL-9	IL-13	IL-15
Hématopoïèse	-	(+)	+	+	(+)	+
Act T	+	+	+	+	-	+
Act B	+	+	+	-	+	+
Act NK	+	-	-	-	-	+
Act Macroph	+/+	+	+	-	+	-
Inflammation	+/+	+	-	-	+	+
Antitumor	-	-	-	+	-	+

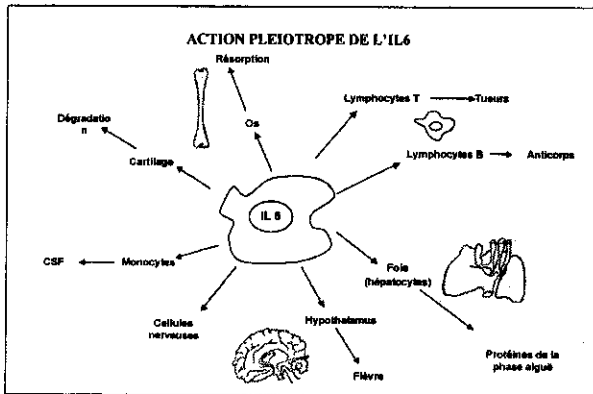
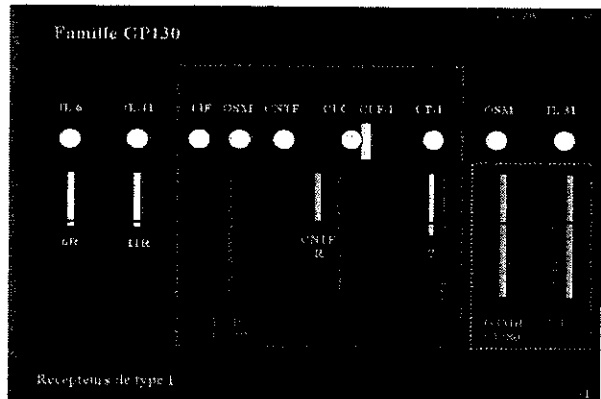


INTERLEUKINE 2 / INTERLEUKINE 15

Sources cellulaires	IL-2 IL-15		Recepteurs	IL-2R IL-15R	
	IL-2	IL-15		IL-2R	IL-15R
Activated T Lympho	+	+	Lymphocytes (T, B, NK)	+	+
Monocyte macrophage	+	+	MΦ, cell dendritiques	+	+
Placenta	+	+	Cell endothéliales	-	+
Skeletal Muscle	+	+	Keratinocytes	-	+
Kidney	+	+	Osteoblastes	-	+
Epithelial cells	+	+	Cellules tumorales	-	+
Fibroblasts	+	+	(melanomes, mydômes)	-	+

L'IL-7 et l'IL-15 activent le développement des lymphocytes

Le diagramme illustre les voies de développement des lymphocytes. Au centre se trouve un nœud 'CSL'. Une flèche pointant vers le haut-droite, étiquetée 'IL-7' et 'TSLP', mène à un nœud 'pB', qui se transforme ensuite en 'B'. Une flèche pointant vers le haut-gauche, étiquetée 'IL-7' et 'TSLP', mène à un nœud 'pT', qui se transforme ensuite en 'T'. Une flèche pointant vers le bas-gauche, étiquetée 'IL-15', mène à un nœud 'pNK'. Une flèche pointant vers le bas-droite, étiquetée 'IL-15', mène à un nœud 'NKT'. Une flèche pointant vers le bas, étiquetée 'IL-15', mène à un nœud 'IEL'. Une flèche pointant vers le bas, étiquetée 'IL-15' et 'IL-21', mène à un nœud 'NK'.



L' IL-6 est un facteur de croissance les tumeurs hématopoïétiques d'origine B et pour certaines tumeurs solides

- Augmente la prolifération de tumeurs hématopoïétiques (myélome, lymphome) et de tumeurs solides (sarcome de Kaposi, hépatocarcinomes, cancer de la vessie, de la prostate de l'ovaire et du col de l'utérus).
- *Rôle autocrine : myélome, leucémies, lymphomes, tumeurs du rein , tumeurs du col de l'utérus.*
- *Rôle paracrine : myélome, tumeur de l'ovaire*

-Augmente la prolifération de tumeurs hématopoïétiques (myélome, lymphome) et de tumeurs solides (sarcome de Kaposi, hépatocarcinomes, cancer de la vessie, de la prostate de l'ovaire et du col de l'utérus).

- **Rôle autocrine** : myélome, leucémies, lymphomes, tumeurs du rein, tumeurs du col de l'utérus.

- Rôle paracrine : myélome, tumeur de l'ovaire

- IL-6 est un facteur protumoral in vivo (tumeurs d'origine B)
- Des souris transgéniques pour l'IL-6 sur un fond génétique particulier développent des plasmocytomes
- La transfection de l'ADNc de l'IL-6 dans des lignées de plasmocytomes ou de lymphomes B augmente leur tumorigénicité in vivo.
- Des anticorps anti-IL-6 inhibent in vivo la prolifération de lignées B transformées par l'EBV ainsi que la croissance de plasmocytomes murins.
- Chez l'homme des anticorps anti-IL-6 bloquent transitoirement in vivo la prolifération de cellules de myélome.

- Des souris transgéniques pour l'IL-6 sur un fond génétique particulier développent des plasmocytomes

- La transfection de l'ADNc de l'IL-6 dans des lignées de plasmocytomes ou de lymphomes B augmente leur tumorigénicité *in vivo*.

- Des anticorps anti-IL-6 inhibent *in vivo* la prolifération de lignées B transformées par l'EBV ainsi que la croissance de plasmocytomes murins.

- Chez l'homme des anticorps anti-IL-6 bloquent transitoirement in vivo la prolifération de cellules de myélome.

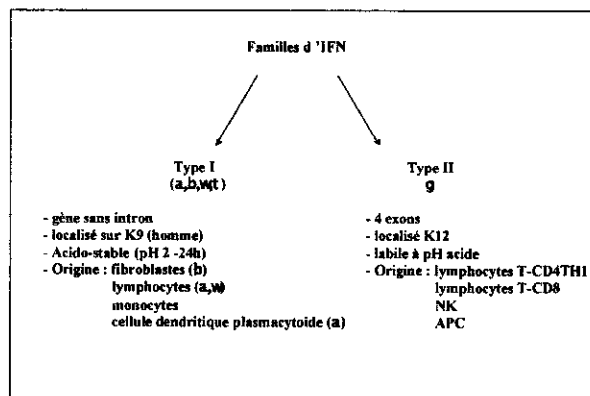
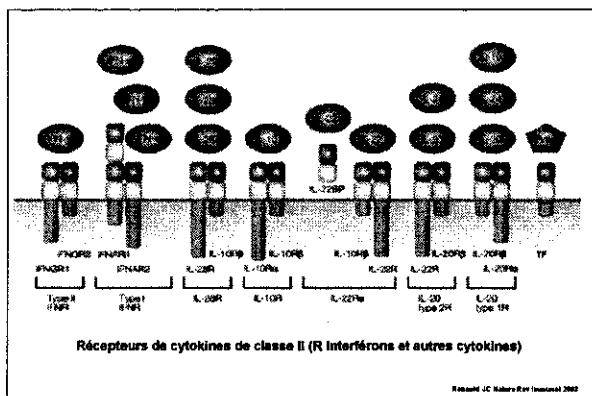
Rôle anti-tumoral de l'IL6 sur certaines tumeurs solides (mélanomes et cancers pulmonaires)

- IL-6 inhibe la prolifération de nombreuses lignées dérivées de mélanomes et de cancers pulmonaires
- L'administration systémique d'IL-6 permet une régression nette chez la souris de micrométastases pulmonaires établies à partir de fibrosarcomes ou d'adénocarcinomes coliques.
- Les tumeurs pulmonaires et certains mélanomes transfectés avec l'ADNe d'IL-6 ont également une tumorigénicité in vivo diminuée par comparaison aux tumeurs parentales.

- IL-6 inhibe la prolifération de nombreuses lignées dérivées de mélanomes et de cancers pulmonaires

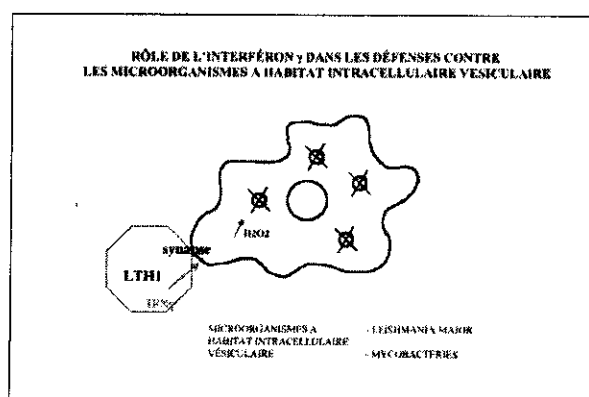
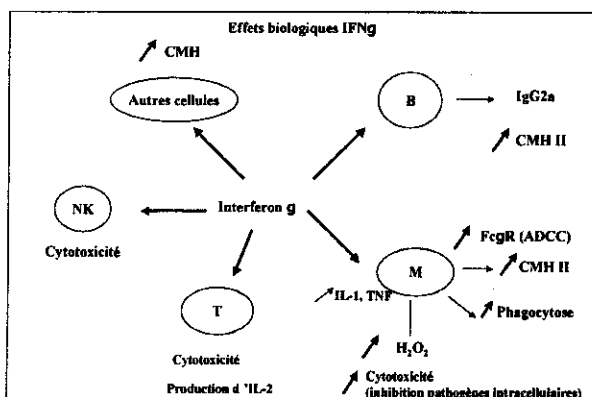
- L'administration systémique d'IL-6 permet une régression nette chez la souris de micrométastases pulmonaires établies à partir de fibrosarcomes ou d'adénocarcinomes coliques.

- Les tumeurs pulmonaires et certains mélanomes transfectés avec l'ADNc d'IL-6 ont également une tumorigénicité in vivo diminuée par comparaison aux tumeurs parentales.



Régulation production IFN de type I	Régulation production IFN type II
Inducteurs : agents infectieux - virus (virus ARN > virus ADN) - ARN double brin - bactéries intracellulaires - LPS	Inducteurs : multiples - Mitogènes : PHA, Ionomycine, - anti-CD3 - Antigènes - Cytokines : IL-2, IL-12, IL-18 - IFNγ - Infections virales
	Inhibiteurs - IL-10 - Drogues immunosuppressives : cyclosporine A, corticoïdes

Propriétés des IFNα/β	Propriétés IFNγ
1-Activité anti-virale Les souris déficientes en IFNαβ sont susceptibles à tous les virus	1 Effet anti-viral et anti-prolifératif
2- Activité anti-proliférative	2 Important effet immunomodulateur
3-Augmentation d'expression des antigènes de CMH I et II	
4-Stimulation cytotoxicité NK et macrophages.	



L'IL10 une cytokine à « double tranchant » :

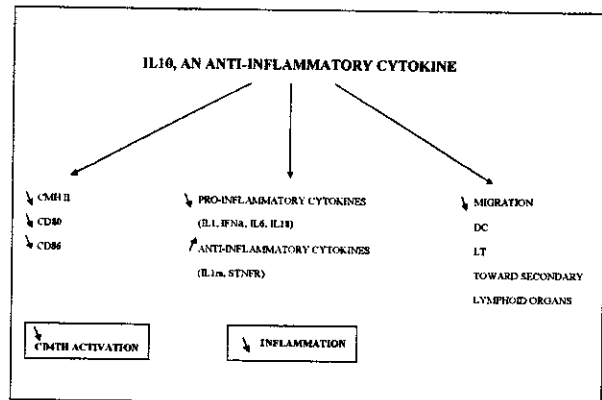
Effet anti-inflammatoire

- IL-10 deficient mice develop chronic inflammatory bowel disease
- IL-10 transgenic mice : - have a decreased ability to mount significant T-or B-cell responses towards ovalbumin
- are protected against experimental autoimmune encephalomyelitis

Effet pro-inflammatoire

But IL-10 transgenic mice - demonstrate mucosal inflammation

- exhibit accelerated development of auto-immune diabetes and increased rejection of cancer.



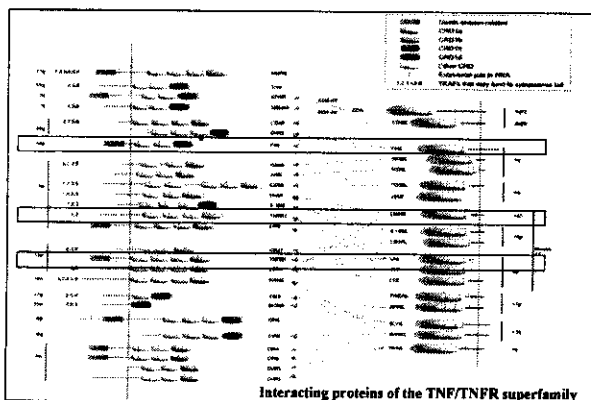
Restricted Immunostimulatory effects of IL10 !

- Activation of NK cells
- Promotes proliferation and differentiation of B cells
- Enhanced expression of Fcγ receptors (CD16, CD64) associated with increased ADCC and phagocytosis

Certains virus codent des homologues de l'interleukine-10

Viral homolog	Source	Identity to human IL-10 (%)
EBV IL-10	Epicstein Barr virus	83
HVP IL-10	Herpesvirus papio	78
EHV-2 IL-10	Equine herpesvirus 2	76
HCMV IL-10	Human cytomegalovirus	27
SCMV IL-10	Simian cytomegalovirus	29
Orf IL-10	Ovine Orf parapoxvirus	73
YLDV IL-10	Yaba-like disease poxvirus	30

Pichoncher A, Trends Immunol 2002



Le TNF α (« cachectine »)

TNFA produit par de nombreux types cellulaires (macrophages)
TNFβ lymphotoxine exclusivement produit par les lymphocytes T.

Ces deux cytokines agissent sur les mêmes récepteurs (R-TNFP55 et R-TNFP75)

Le TNFA est la première cytokine libérée lors d'une réaction inflammatoire. Il stimule la synthèse d'IL-1 et d'IL-6

Le TNFA est une cytokine pro-inflammatoire

Action sur l'endothélium vasculaire (↑ protéines d'adhésion), foie, système nerveux central (activité pyrogène)

Il a une activité pro-coagulante et induit la formation de médiateurs de l'inflammation. (leucotriènes, PAF acether...)

Il stimule l'activité des ostéoclastes (résorption osseuse)

L'activité cachectisante du TNF s'explique par son action directe sur les adipocytes en inhibant la lipoprotéine lipase.

TNFα : Rôle ambivalent dans le contrôle de la prolifération des tumeurs

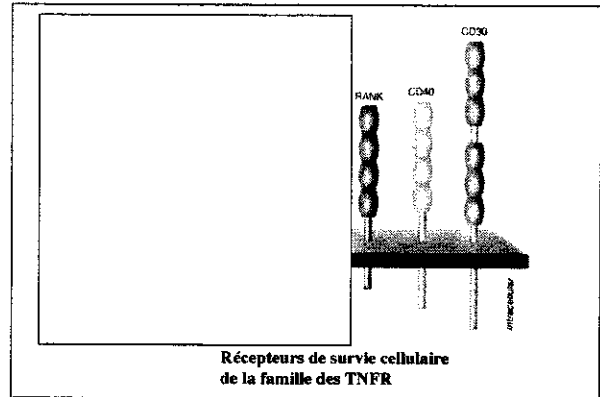
Action anti-tumorale

- Direct cytotoxicity on tumor cells
- Effector molecule in CD8+ and NK cell killing
- Diminished anti-tumor effect in T cell deficient mice
- High dose local administration of TNF destroys tumor blood vessels

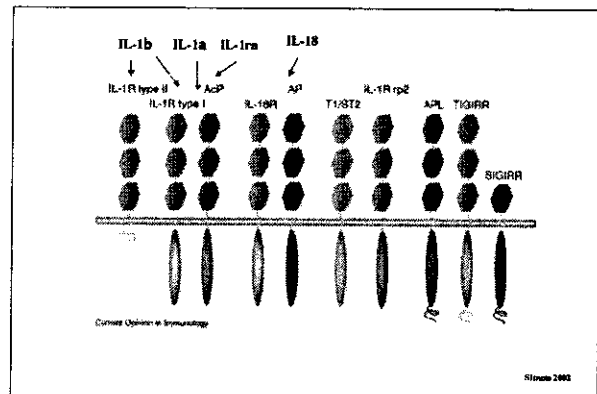
Rôle pro-tumoral

- TNF is directly transforming for 3T3 fibroblasts in vitro
- TNF deficient mice are resistant to skin carcinogenesis
- Increasing TNF production by tumor cells increases metastatic potential
- TNF induce angiogenic factors (VEGF, bFGF, IL-8) chemokines (MCP1), MMPs (MMP9) and stimulate fibroblast growth

TNF



LES MEMBRES DE LA FAMILLE IL-1 SONT DES CYTOKINES
PROINFLAMMATOIRES QUI ACTIVENT
LES FACTEURS DE TRANSCRIPTION NF- κ B ET AP-1
VIA LES VOIES DE SIGNALISATION COMMUNES
(MYD88, IRAK, TRAF6) CODÉES PAR UN GROUPE DE GÈNES
SITUÉS SUR LE BRAS LONG DU CHROMOSÔME 2
MEMBRES DE LA FAMILLE IL-1



IL-1

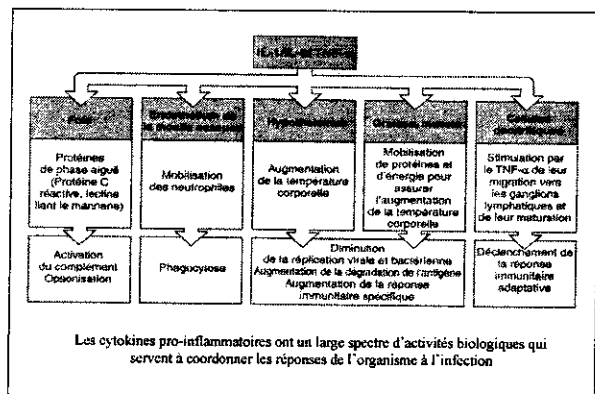
L'IL-1b dérive d'un précurseur intracellulaire clivé par une enzyme de conversion de l'IL-1 (caspase 1).

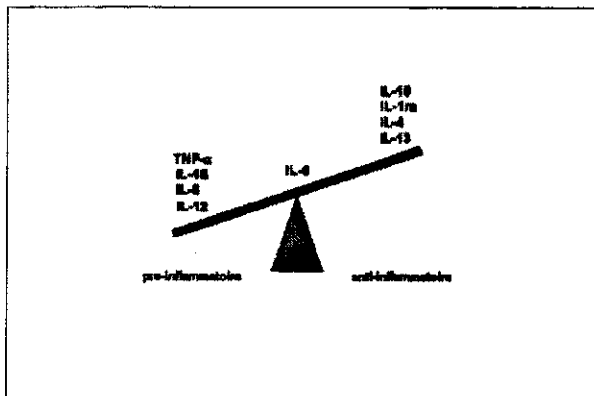
L'IL-1a est essentiellement intracellulaire, alors que l'IL-1b est sécrétée.

L'IL-1 joue un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire.

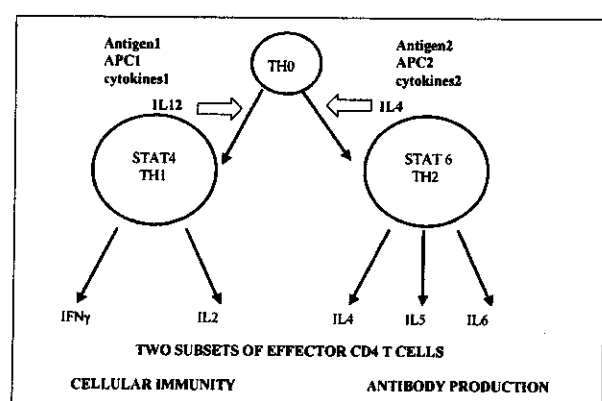
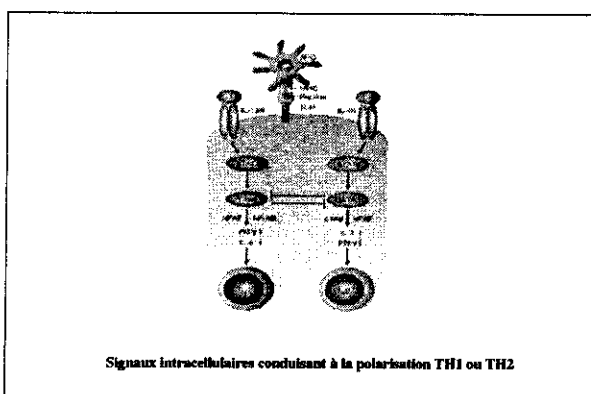
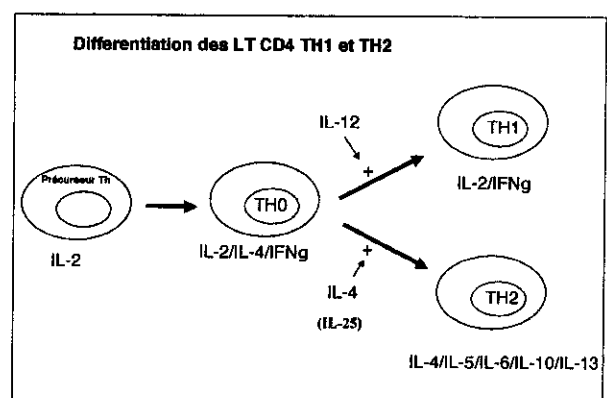
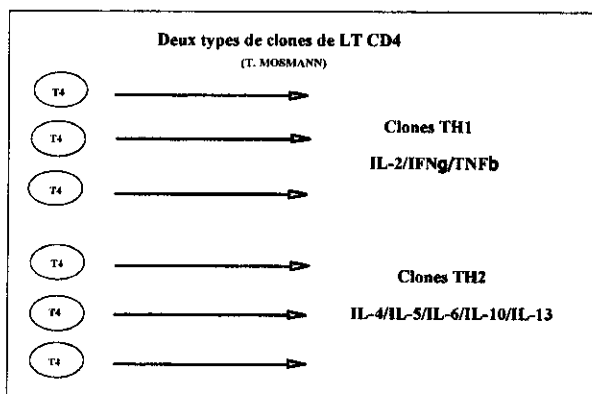
Elle exerce des actions à distance sur le système nerveux central (fièvre, somnolence, anorexie), les hépatocytes (synthèse des protéines de la phase aigüe de l'inflammation : CRP, orosomucoïde...), sur les ostéoclastes (augmentation résorption osseuse), les cellules musculaires lisses (protéolyse), les polynucléaires neutrophiles (augmentation de la diapedèse). Elle induit la synthèse des métalloprotéinases et de PGE2 par les cellules du tissu conjonctif.

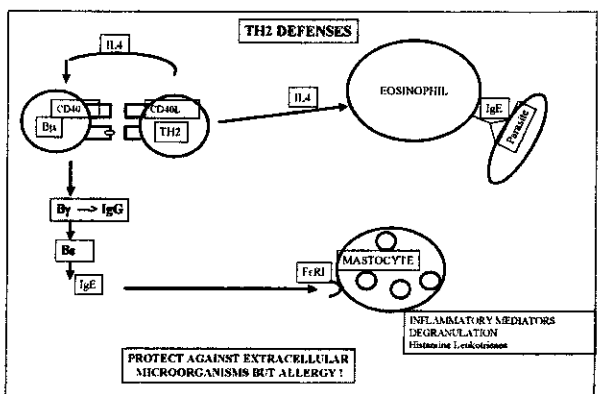
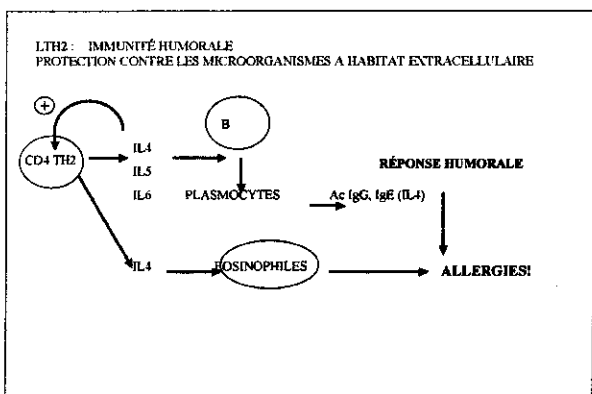
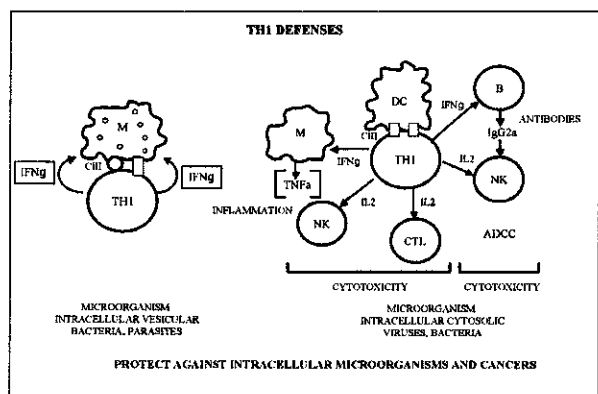
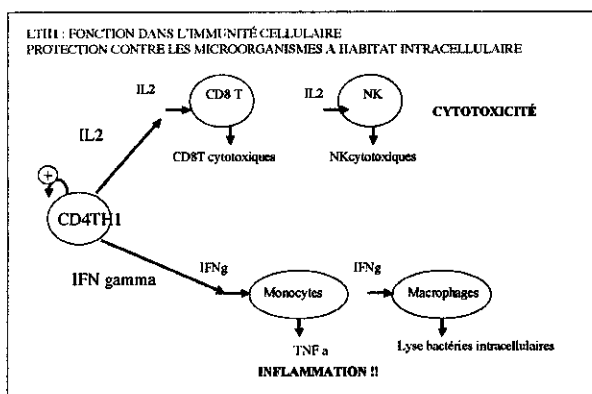
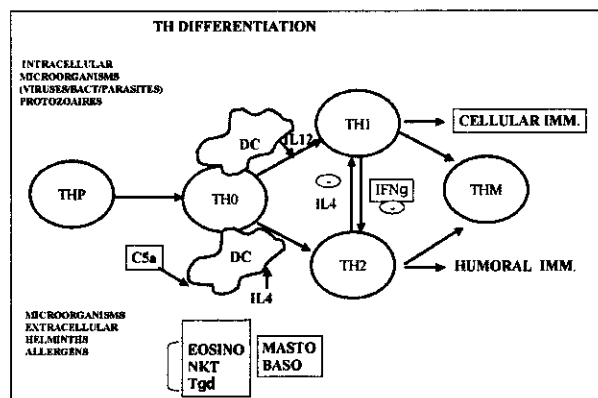
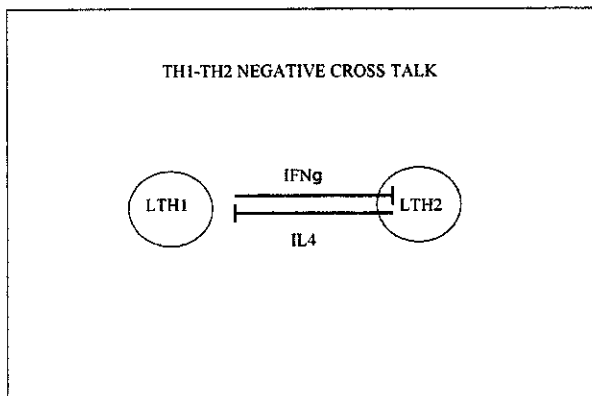
L'IL-1 est un signal coactivateur des lymphocytes T.





RÔLE DES CYTOKINES DANS L'INDUCTION ET LE CONTRÔLE DE LA RÉPONSE IMMUNE





TH1/TH2 Lymphocytes and migration profile

TH1 Lymphocytes express : - CXCR3 which binds IP-10 and Mig , two IFN γ induced chemokines.
- CCR5 which bind Rantes, MIP-1 α and MIP-1 β and allows T lymphocytes migration to inflammatory sites.

TH2 lymphocytes express CCR3, CCR4 and CCR8. Basophils also express CCR3 and CCR4, and eosinophils express CCR3. The presence of these same chemokine receptors on these cells explain that TH2-Lymphocytes, basophils and eosinophils are present together in parasitic and allergic reaction.

REGULATION of the TH1-TH2 BALANCE

Role of antigen

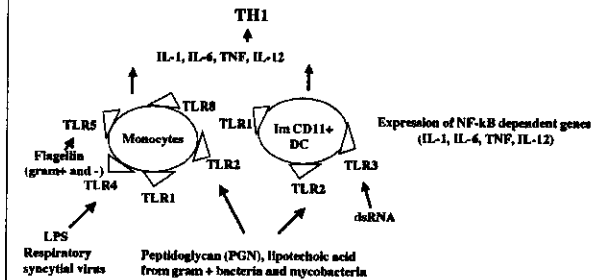
- Difference in the Répertoire of TH1 and TH2 cells
- Structure of antigen :

Particular Ag	TH1
Soluble Ag	TH2
- Nature of antigen (type 1 and type 2 pathogens)
- Concentrations of antigen

High concentrations of Ag	TH1
---------------------------	-----
- Affinity between TCR and HLA-peptide complex

High affinity	TH1
---------------	-----

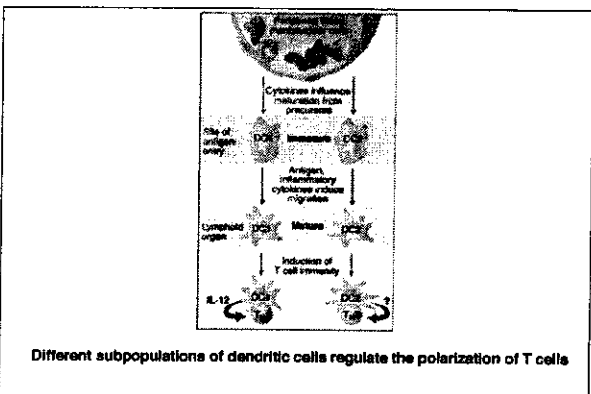
Microbial type I antigens which bind Toll receptors elicit a TH1 response



REGULATION of the TH1-TH2 BALANCE

Rôle of antigen presenting cells

- Macrophages TH1
- B Lymphocytes TH2
- Subpopulation of DCs



Different subpopulations of dendritic cells regulate the polarization of T cells

- 4 récepteurs Notch chez les mammifères (Notch 1, 2, 3, 4).
- 5 ligands de Notch : Jagged (Jagged 1, Jagged 2) ; Delta (Dll1, Dll3, Dll4)
- Interaction Notch-Notch ligand entraîne clivage domaine intracellulaire de Notch qui migre dans le noyau et active le facteur de transcription RBPJk
- Le gène de l'IL-4 contient 3 sites de liaison pour RBPJk
- Stimulus TH2 (PGE2, toxine cholérique) entraîne induction de Jagged sur APC et TH1 stimulus entraîne induction de Delta sur APC.
- DC transduit avec ADNe de Delta ou Jagged polarise réponse immune TH2 ou TH1 respectivement (DC2 et DC1)

REGULATION of the TH1-TH2 BALANCE

Role of costimulatory molecules

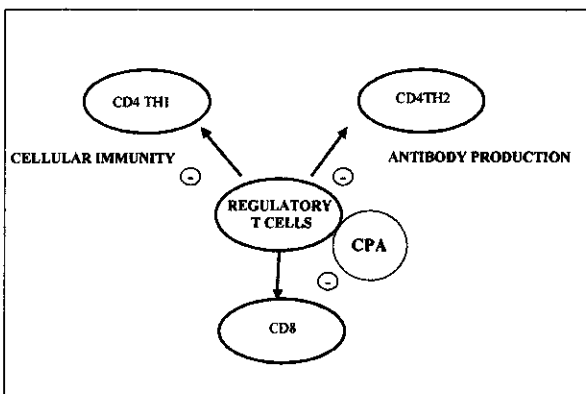
- B7-1 delivers neutral differentiation signal
- B7-2 is associated with TH2 development
- ICOS contribute to TH2 development. ICOS deficient mice have defects in their ability to produce IL-4, IL-10 and IL-13
- OX40 and 4-1BB predispose to TH2 and TH1 development respectively.

- A disequilibrium of the TH1-TH2 balance has been observed in :

- Allergy
- Infections
- Autoimmune disease
- Immunodeficiency
- Cancers

- Targeting transcription factors or signaling cascade associated with TH1 or TH2 polarization may constitute future therapeutic strategies :

In animal models, targeting of GATA 3 is beneficial in experimental asthma, whereas suppression of T-bet inhibits TH1-mediated chronic intestinal inflammation.



REGULATORY CD4 T CELLS « T REG »

10% CD4 T CELLS

EXPRESS IL2R (CD25) AND CTLA4 (CD152) CONSTITUTIVELY and GITR18

ANERGIC; THIS CAN BE BROKEN BY IL2

PRODUCE IL10, TGFb

SUPPRESS CELLS OF PROLIFERATION OF CD4 TH1 AND CD8 CTL

ROLE: PERIPHERAL CONTROL OF AUTOIMMUNITY

MAY BE GENERATED BY IMMATURE DC

ARE IN EXCESS IN CANCER PATIENTS (LUNG)

CONCLUSIONS

- Les cytokines agissent en cascade aboutissant à des effets pleiotropes multiples.
- Leurs récepteurs ont des similarités de structure et de mécanismes de transduction des signaux.
- Il représentent des cibles thérapeutiques potentielles d'une grande précision pour la manipulation de l'immunité, de l'inflammation.
- Leurs formes solubles peuvent être des outils thérapeutiques.

FACTEURS CHIMIOTACTIQUES

Lyse bactérienne → Libération de substances chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages : Ex FMLP

Fragment du complément → C5a

Leucotriènes (LTB₄) produit par les leucocytes
→ Chimiotactique pour les neutrophiles, macrophages et éosinophiles.

Platelet Activating Factor (PAF) → Chimiotactique pour les phagocytes

Prostaglandines, Kalikréine, Produits de dégradation de la fibrine
→ Chimiotactique pour neutrophiles et monocytes.

COURS CHIMIOKINES BMC 423.06 C. Fridman/E. Tartour

CCL2	MCP1	Monocyte chemoattractant protein 1 *
CCL3	MIP1α	Macrophage inflammatory protein 1 α *
CCL5	RANTES	Regulated on activation, normal T cells * expressed and secreted
CCL7	MCP3	Monocyte chemoattractant protein 3
CXCL10	IP10	Interferon inducible protein 10 *
CCL27	CTACK	Cutaneous T cell attracting chemokine
CXCL12	SDF1	Stromal derived factor 1

* Inductibles

4 FAMILLES DE CHIMIOKINES

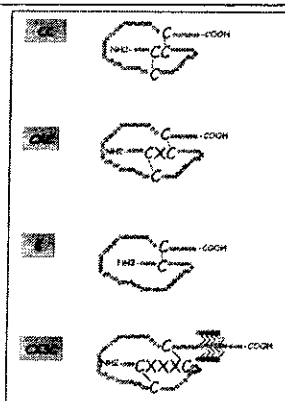
XCL
CCL
CXCL
CX3CL

~ 50 membres identifiés

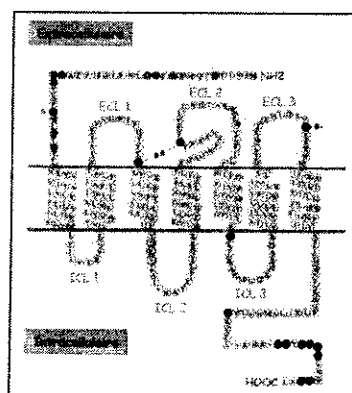
4 FAMILLES DE RECEPTEURS DE CHIMIOKINES

XCLR
CCLR
CXCLR
CX3CLR

~ 19 membres identifiés



Les 4 sous-familles de chimiokines

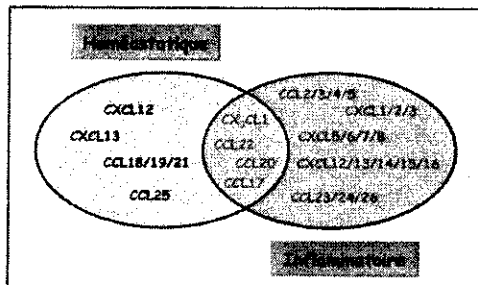


Récepteur de chimiokines

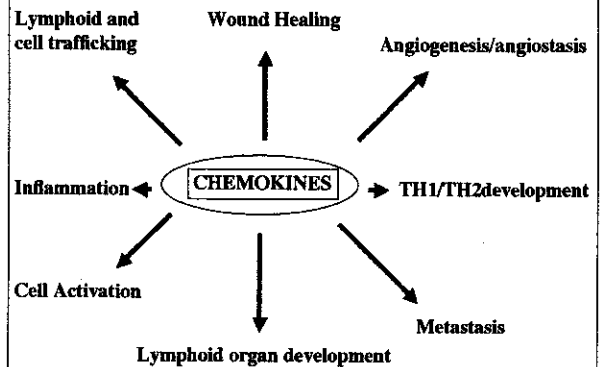
G protéines appartenant à la famille des rhodopsines avec 7 domaines transmembranaires. La signalisation via ces récepteurs est souvent inhibée par la toxine de Bordetella pertussis indiquant que ces récepteurs utilisent une G protéine de la famille des Gi

Propriétés (III)

- On distingue les chimiokines constitutives et les chimiokines inducibles.



BIOLOGICAL FUNCTIONS OF CHEMOKINES



PHENOTYPES DES SOURIS KO POUR DES RECEPTEURS DE CHIMIOKINES

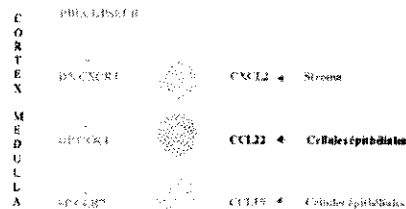
KO	PHENOTYPE
CXCR4 Ou (CXCL12/SDF1)	MORT EMBRYON
CCR7 Ou (CCL19/21)	VIABLE DESORGANISATION ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES
CXCR5 Ou (CXCL13)	DESORGANISATION FOLLICULES PRIMAIRES DE LA RATE

CHIMIOKINES

ROLES DANS LE THYMUS

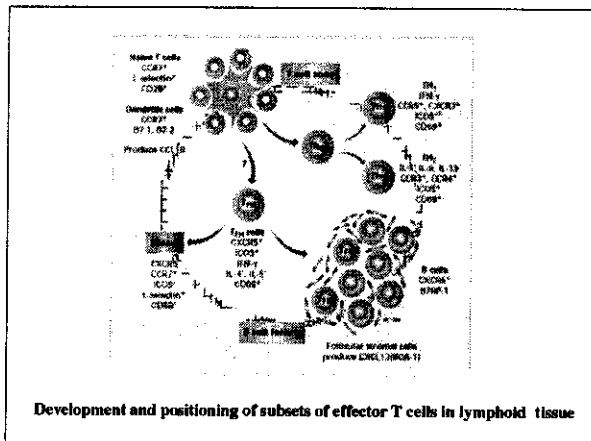
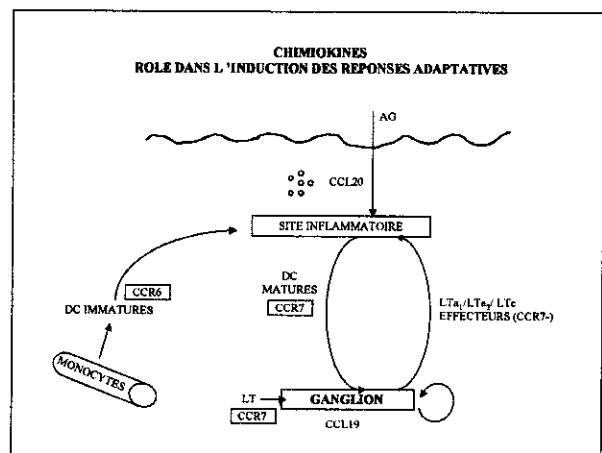
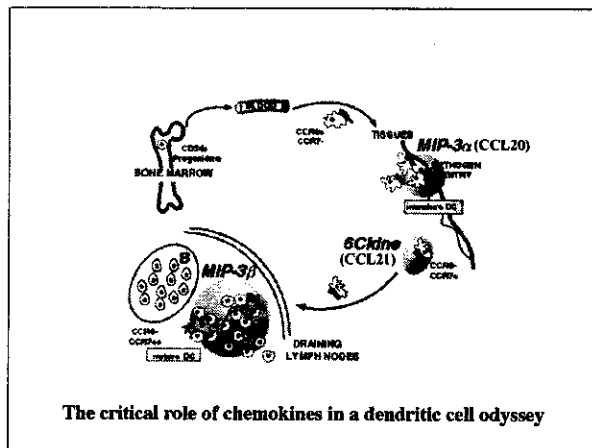
- EXPRESSION ~ SPECIFIQUE DANS LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS THYMIQUES PAR LES CELLULES EPITHELIALES
- PERMETTENT MIGRATION PROGENITEURS DANS DIFFERENTES PARTIES DU THYMUS
- CONTRIBUENT REPARTITION CELLULES SELECTIONNEES POSITIVEMENT OU NEGATIVEMENT

LES CHIMIOKINES PERMETTENT REPARTITION SOUS POPULATIONS DANS LE MICROENVIRONNEMENT THYMIQUE



ROLES DES CHIMIOKINES DANS LA MIGRATION DES LYMPHOCYTES DANS LES TISSUS

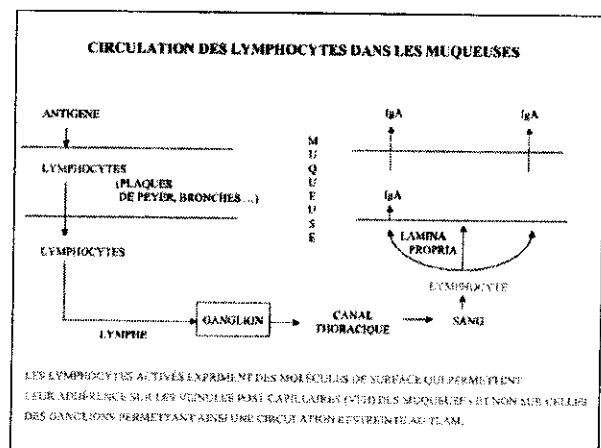
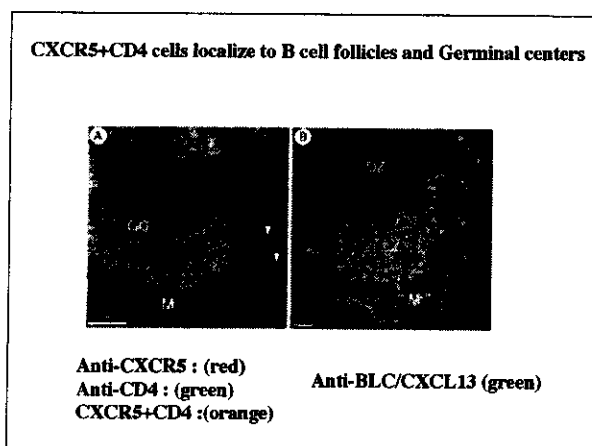
- EXPRESSION CONSTITUTIVE DE CHIMIOKINES ET DE MOLECULES D'ADHESION PAR LES CELLULES EPITHELIALES
- CHIMIOKINES ET MOLECULES D'ADHESION PERMETTENT LA COMPARTIMENTALISATION DES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE VIA DES RECEPTEURS DE CHIMIOKINES ET DES INTEGRINES LYMPHOCYTAIRES



Activités non chimiotactiques des chimiokines sur les lymphocytes T

Rantes (CCL5) et MIP1α (CCL3) augmentent la prolifération des lymphocytes T en augmentant B7 sur APC et production d'IL2 par lymphocytes T activés.

Rantes et MIP 1α augmentent la cytotoxicité des Lymphocytes T CD8 et des NK via une augmentation de l'expression de la molécule Fas-Ligand après interaction de Rantes avec CCR3



1.18 E. Hectens/métallon

1.8 名称

CHEMOKINES ATTIRANT LES LYMPHOCYTES EFFECTEURS ET MEMOIRES DANS LES TISUS

CCL28 = **MEC** = **Mucosal Associated Epithelial Chemokine**

```

graph TD
    subgraph Intestin_Grele [INTESTIN GRELE]
        CCL25[CELLULES EPITHELIALES DE LA CRYPTES  
↓  
CCL25 (TECK)]
        CCR9[CCR9]
        LT_Eff_Int[LT Eff. Intestinaux]
        CCL25 --> CCR9
        CCR9 --> LT_Eff_Int
    end

    subgraph PEAU [PEAU]
        subgraph Endothelium
            CCL17[ENDOTHELIUM  
↓  
CCL17 (TARC)]
            CCR4[CCR4]
            LT_Mem[LT Mem.]
            CCL17 --> CCR4
            CCR4 --> LT_Mem
        end
        subgraph Keratinocytes
            CCL27[KERATINOCYTES  
↓  
CCL27 (CTACK)]
            CCR10[CCR10]
            LT_Eff_Cut[LT Eff. Cutanés]
            CCL27 --> CCR10
            CCR10 --> LT_Eff_Cut
        end
    end

    subgraph Muqueuses [MUQUEUSES]
        CCL28[BRONCHES POUMON, GLANDES SALIVAIRES, OU MAMMAIRES  
↓  
CCL28 (MEC)]
        CCR10_2[CCR10]
        LT_Eff_Muq[LT Eff. Muqueux]
        CCL28 --> CCR10_2
        CCR10_2 --> LT_Eff_Muq
    end

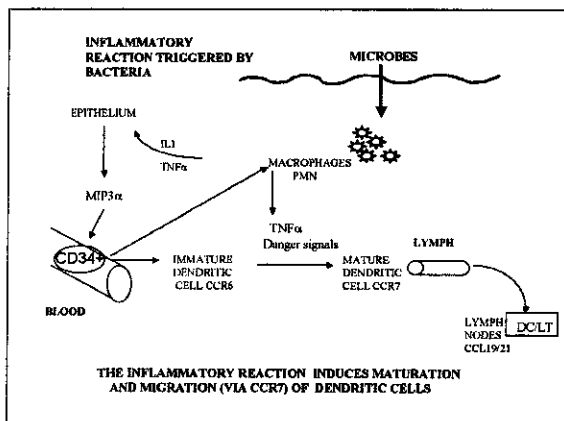
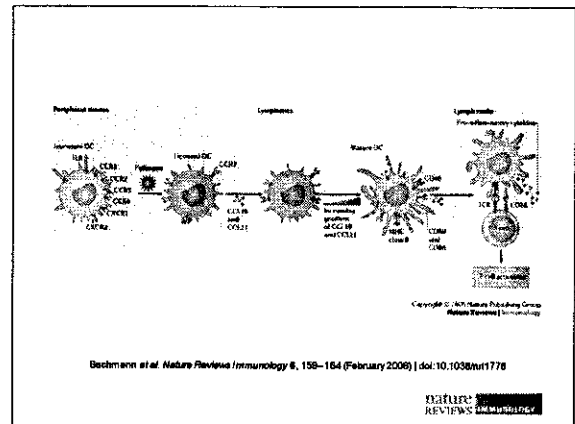
    LT_Eff_Int --> OLS[ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES]
    LT_Mem --> OLS
    LT_Eff_Cut --> OLS
    LT_Eff_Muq --> OLS
  
```

The diagram illustrates the evolution of HIV strains and their tropism. At the top, three HIV strains are shown: VIH R5 (transmission), VIH R5X4 (double tropisme), and VIH X4 (émergence tardive). An arrow points from VIH R5X4 to VIH X4. Below each strain, arrows indicate its target cell types: VIH R5 targets Monocytes-Macrophages (via CCR5); VIH R5X4 targets both Monocytes-Macrophages (via CCR5) and LT-CD4+ cells (via CXCR4); VIH X4 targets Lignées cellulaires T (via CXCR4).

Littman DR. *Cell*, 1998, 93: 877-80. Berger EA *et al.* *Ann Rev Immunol*, 1999, 17: 657-700. Berger EA *et al.* *Nature*, 1998, 391: 240



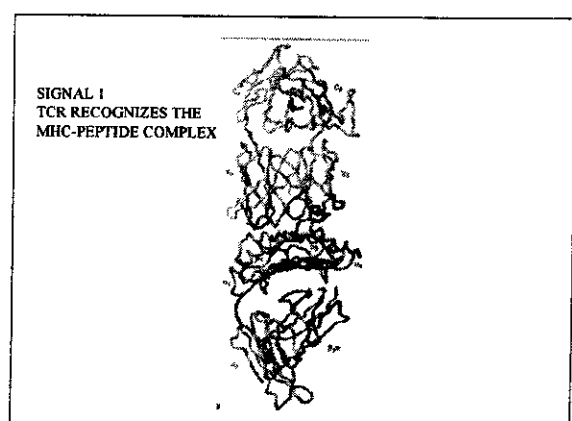
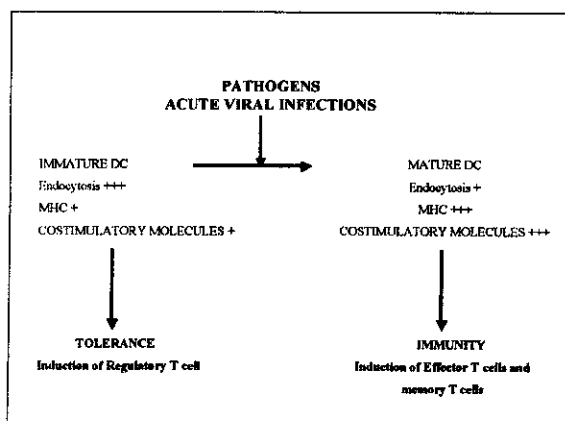
Compléments de cours
BMC423.06
Catherine Fridman
présentation Ag, activation T,
synapse



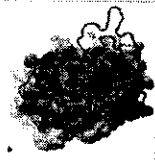
THE MHC-PEPTIDE COMPLEX IS PRESENTED TO NAIVE T LYMPHOCYTES BY « ANTIGEN-PRESENTING CELLS »

CHARACTERISTICS OF APC

	DENDRITIC CELL	MACROPHAGE	B LYMPHOCYTE
Entry of antigen	Macropinocytosis Phagocytosis Viral infection	Phagocytosis	Via Ag receptor
MHC Expression	high in lymphoid tissues (mature DC)	Inducible - / +++	Constitutive increased by activation
Expression of Co-signal	Constitutive (mature DC)	Inducible - / +++	Inducible - / +++
Ag presented	Peptides Viral Antigens Allergens	Extracellular and intracellular pathogens	Solubles Toxins Viruses
Localization	Lymphoid Tissue Connective Tissue Epithelia	Lymphoid Tissue Connective Tissue Cavities (peritoneal, pleural...)	Lymphoid Tissue Blood

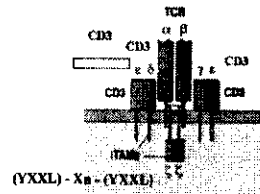


THE HV3 REGIONS OF THE TCR CONTACT
THE PEPTIDE AND THE MHC



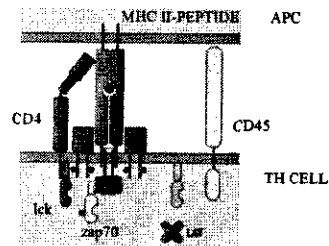
THUS T CELLS RESPOND TO SELF MHC-PEPTIDE COMPLEX

THE TCR IS ASSOCIATED TO SIGNAL
TRANSDUCING CHAINS



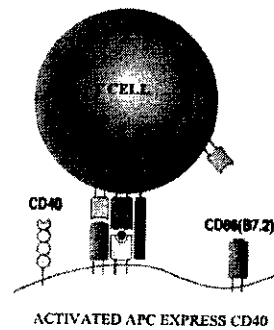
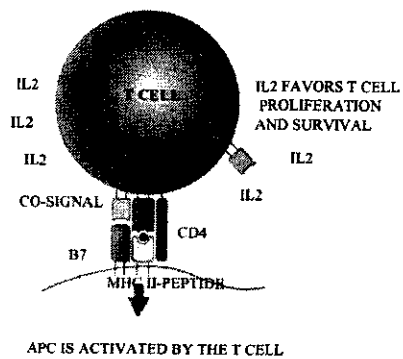
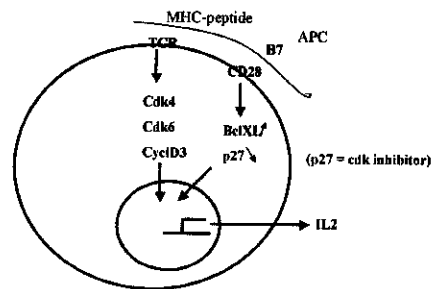
SIGNAL 1

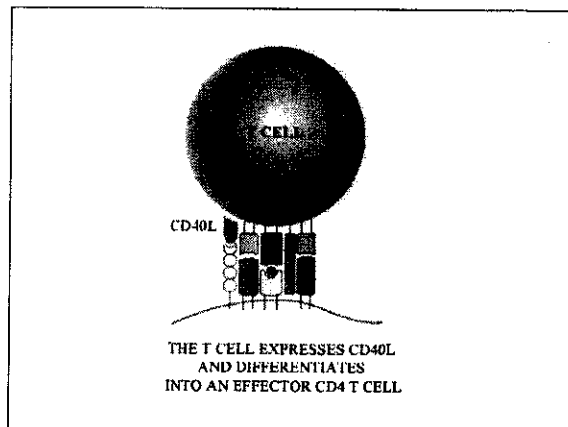
TYROSINE KINASES ARE ACTIVATED
WHICH PHOSPHORYLATE LAT



SIGNAL 2

A SECOND SIGNAL IS REQUIRED FOR
ACTIVATION OF NAIVE T CELLS:
IT LEADS TO IL2 SECRETION





LES DEUX ACTEURS DE PREMIER RÔLE DE LA SYNAPSE

CPA : CMH-PEPTIDE

LT : TCR

LES SECONDS RÔLES :

- CD4/CD8
- INTÉGRINES, MOLÉCULES D'ADHÉRENCE
- MOLÉCULES DE CO-SIGNALISATION...

L'ensemble des éléments est nécessaire à la réaction immunologique

