

Biologie des cellules présentatrices d'antigènes

Dr. Stéphanie Graff-Dubois
MCU Pierre et Marie Curie,
INSERM U872: Immunopathologie et immunointervention thérapeutique
Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, Paris.
tel: 01 55 42 82 67
stephanie.graff_dubois@upmc.fr

8 mars 2007

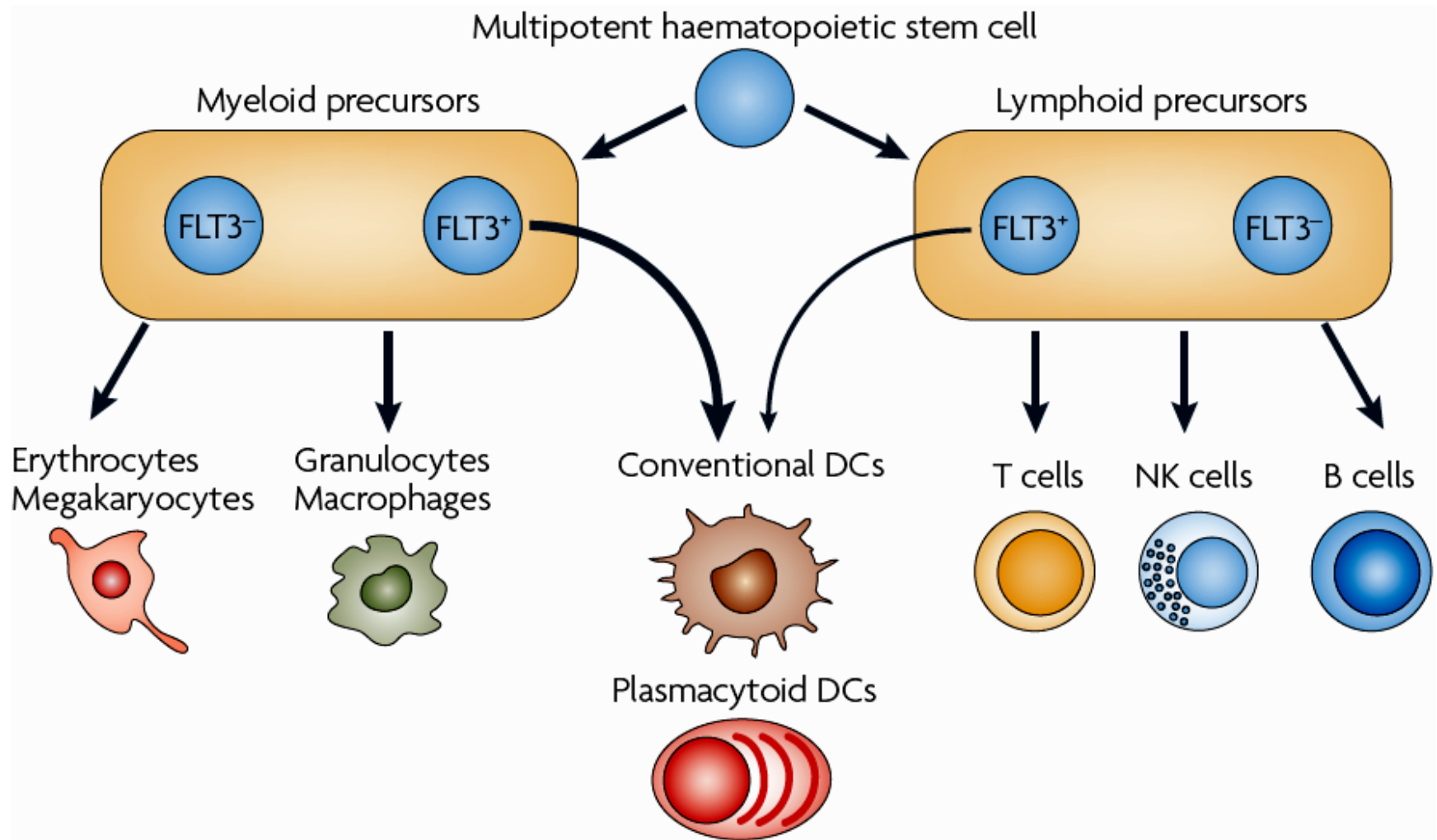
Plan

- I. Généralités
- II. Les différentes APCs
 - 1. Présentation des AG par les macrophages et les lymphocytes B
 - 2. Distribution
 - 3. Propriétés
- III. Les cellules dendritiques (DCs)
 - 1. Les différents sous-types de DCs
 - 2. Capture des AG et activation des DCs
 - 3. Migration vers les organes lymphoïdes secondaires
 - 4. Fonctionnalités
- IV. Les DCs dérivées des monocytes, un modèle d'étude
- V. Applications thérapeutiques des DCs

Généralités

- Interface entre la réponse immune de type innée et le réponse immune adaptative
- APCs nécessaires à l'induction de la réponse immune adaptative:
 - capacité à présenter les AG
 - elles délivrent les signaux de co-stimulation nécessaires

Développement des APCs à partir des précurseurs hématopoïétiques

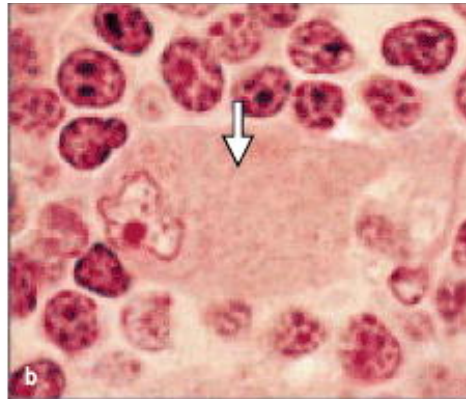


Les cellules présentatrices d'AG professionnelles

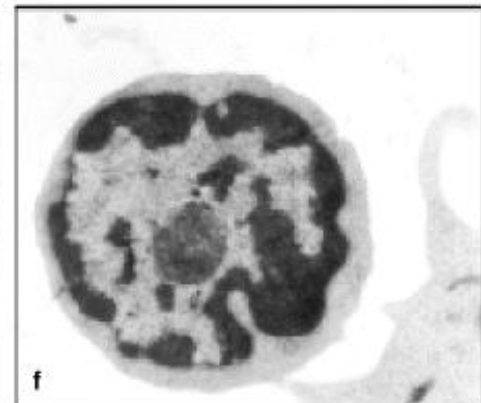
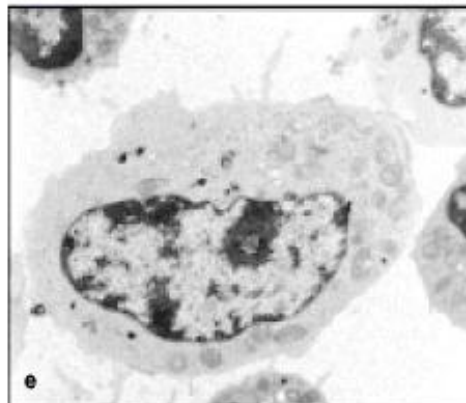
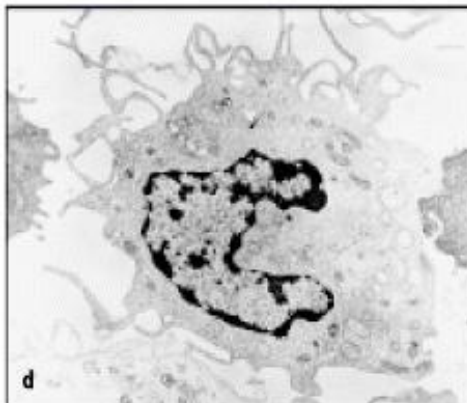
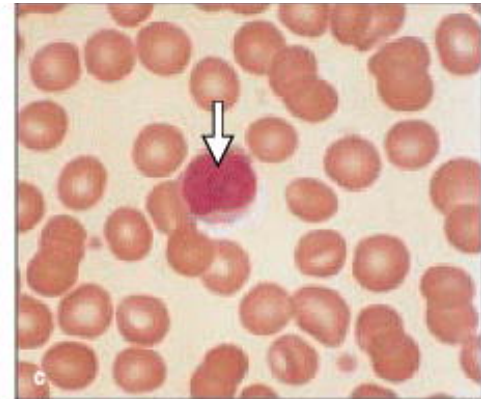
Les cellules dendritiques



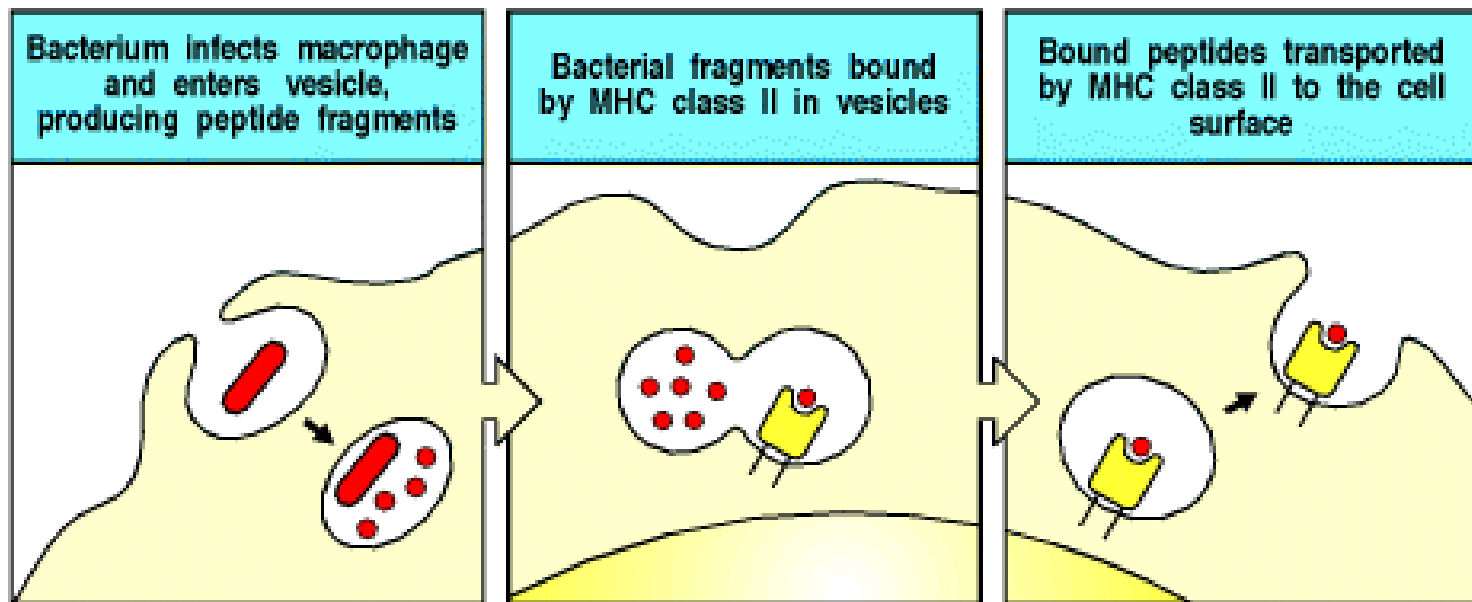
Les macrophages



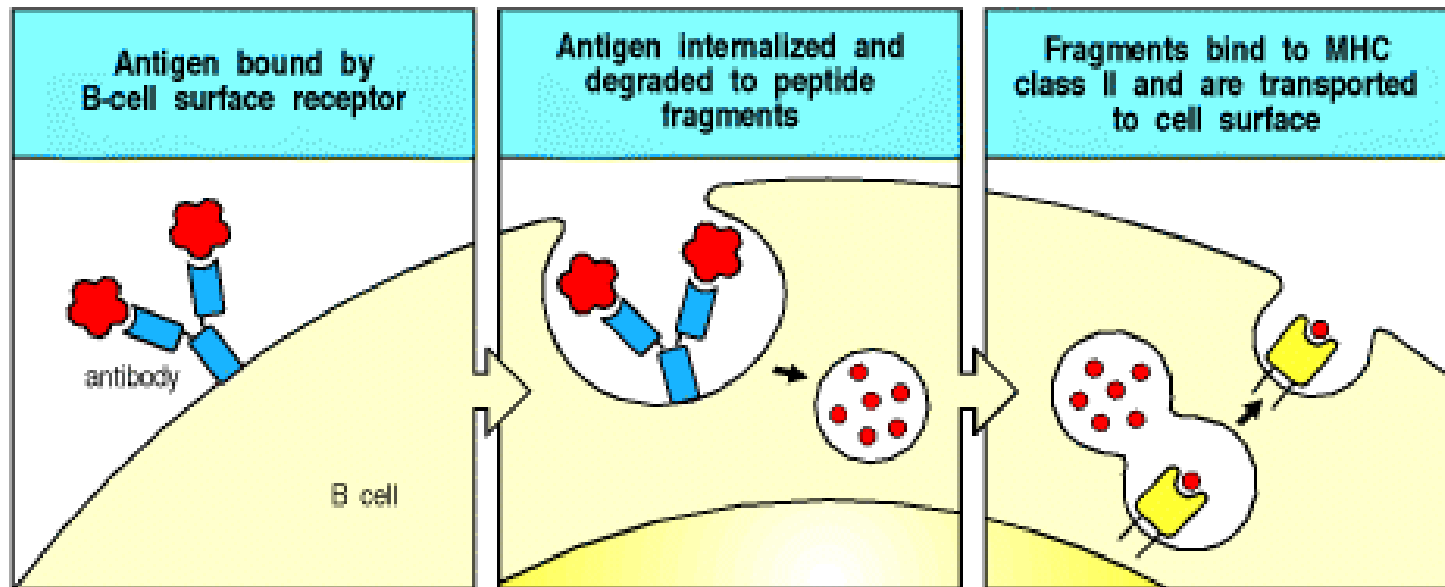
Les lymphocytes B



Présentation des AG par les macrophages

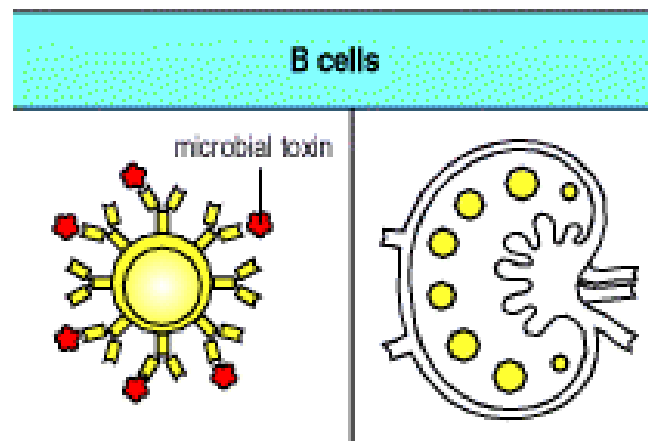
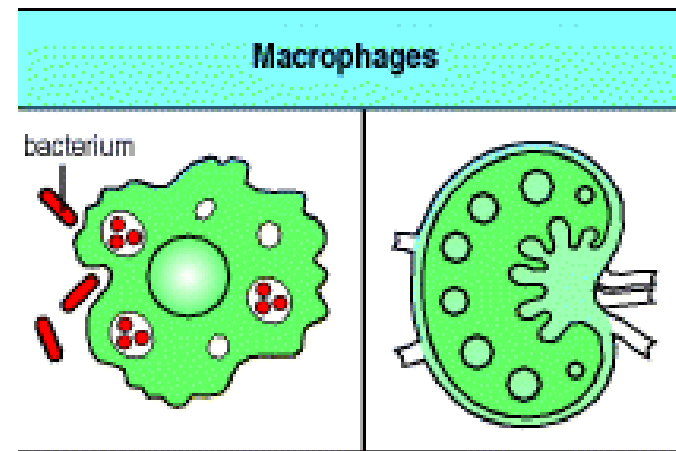
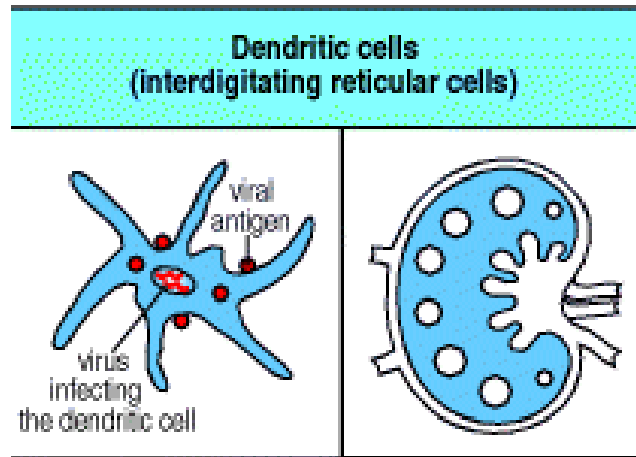


Présentation des AG par les lymphocytes B



Distribution des APCs dans les ganglions

II.2.

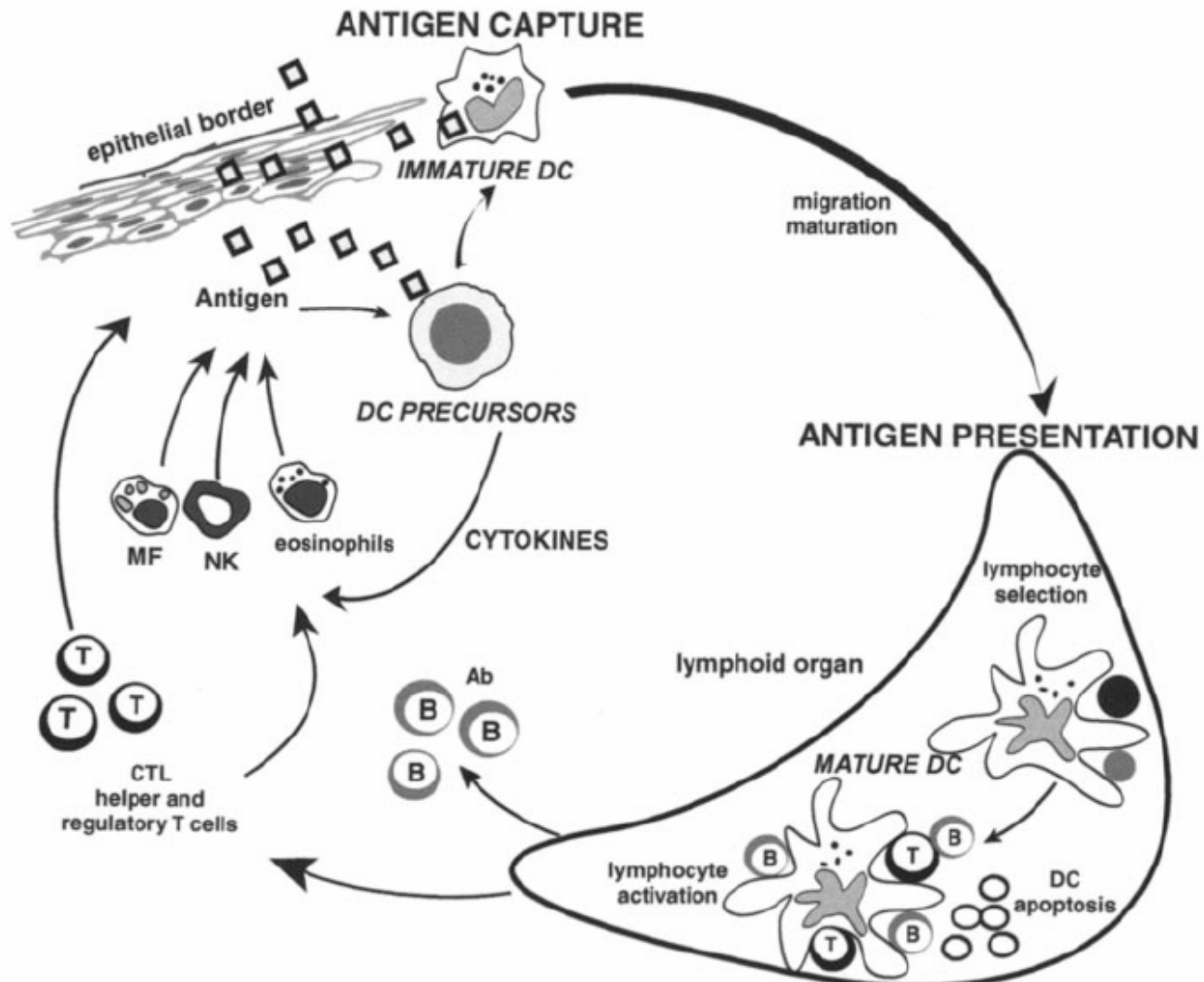


Propriétés des différentes APCs

II.3.

	DCs	Macrophages	Lymphocytes B
Capture des AGs	Macropinocytose et phagocytose, infection virale +++	Phagocytose +++	BCR
Expression Du CMH	Faible dans les tissus et forte dans gg	Inductible par bactéries et CK - à +++	Constitutive et accrue avec activation +++ à ++++
Co-stimulation	Constitutive chez les DCs matures ++++	Inductible - à +++	Inductible - à +++
AG présentés	Peptides, AG viraux, allergènes	AG particulières intracellulaires et pathogènes extracellulaires	AG solubles, toxines, virus
Localisation	Tissus lymphoïdes, interstitiels, épithéliums	Tissus lymphoïdes, interstitiels, cavités	Tissus lymphoïdes, Sang

Les DCs



Les différents sous-types de DCs

- Les pré-DCs
- Les DCs conventionnelles
 - les DCs capables de migrer: DCs migratoires
 - Les DCs résidentes des organes lymphoïdes
- Les DCs plasmacytoïdes
- Les DCs inflammatoires

Les pré-DCs

- Ne présentent pas d'emblée les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des DCs. Après activation, elles peuvent se différencier en différents sous-types de DCs.

Ex:

- monocytes
- DC plasmacytoïdes

Les DCs conventionnelles

- Les DCs de type migratoire:

Sentinelles des tissus périphériques

Migration vers les gglions lymphatiques

Dans OLII: phénotype mature et capacité de capture de l'AG réduite.

Présentation des AG captés en périphérie aux LT

Ex: Cellules de Langerhans (épiderme), DCs de l'intestin, des tractus respiratoires et reproducteurs, DCs du derme et DCs interstitielles.

Les DCs conventionnelles

- Les DCs résidentes des organes lymphoïdes

- Elles ne migrent pas vers les OLII via les vaisseaux lymphatiques mais collectent et présentent les AG du soi ou étranger au sein même des OL

- Chez la souris:

- cDCs CD8⁺ (CD8 α +++) et cDCs CD8⁻

- Elles ne présentent pas le même profil de sécrétion cytokinique et de présentation antigénique sur les molécules de classe I du CMH.

Ex: la plupart des DCs du thymus et de la rate. Dans les gglions, la 1/2 des DCs sont au repos et semblent être des DCs résidentes. Elles présentent un phénotype immature.

Les DCs de type inflammatoire

- Nouvelle population de DCs
- Ne sont pas présentes à l'état de repos
- Induites par un signal inflammatoire ou infectieux

Ex:

- pDCs stimulées par le virus de l'influenza
- DCs productrices de TNF et de NO synthase = Tip DCs après une infection par la Listeria

Les DCs plasmacytoïdes

- Cellules circulantes, rondes, sans dendrites, à 1/2 vie relativement longue
- Après stimulation par un AG viral ou microbien
 - production de larges quantités d'IFN de type I
 - présentation des AG → cDCs
 - pDCs au repos = pré-DCs

Capture des AGs

- Macropinocytose: capture d'AG solubles. Constitutive chez DCs
- Endocytose
 - Récepteur $Fc\gamma$ de type I (CD64), II (CD32), III (CD16)
 - souris : les 3 sont présents sur DCs
 - Mo-DCs: $RFc\gamma II$, $RFc\alpha$, RFc néonatal
 - LCs: $RFc\gamma I$ et $RFc\epsilon I$
 - DCs du sang: $RFc\gamma I$, $RFc\gamma II$
 - Récepteur au complément: CR3 et CR4
 - Les Lectines de type C:
 - MMR (mannose récepteur) : Mo-DCs, DCs du sang , DCs interstitielles
 - DEC-205: uniquement sur DCs du sang
 - DC-SIGN: DCs interstitielles
 - Langerine: LCs
 - Les récepteurs « scavengers » (poubelle)
- Phagocytose de particules: corps apoptotiques ou nécrotiques, virus et bactéries.

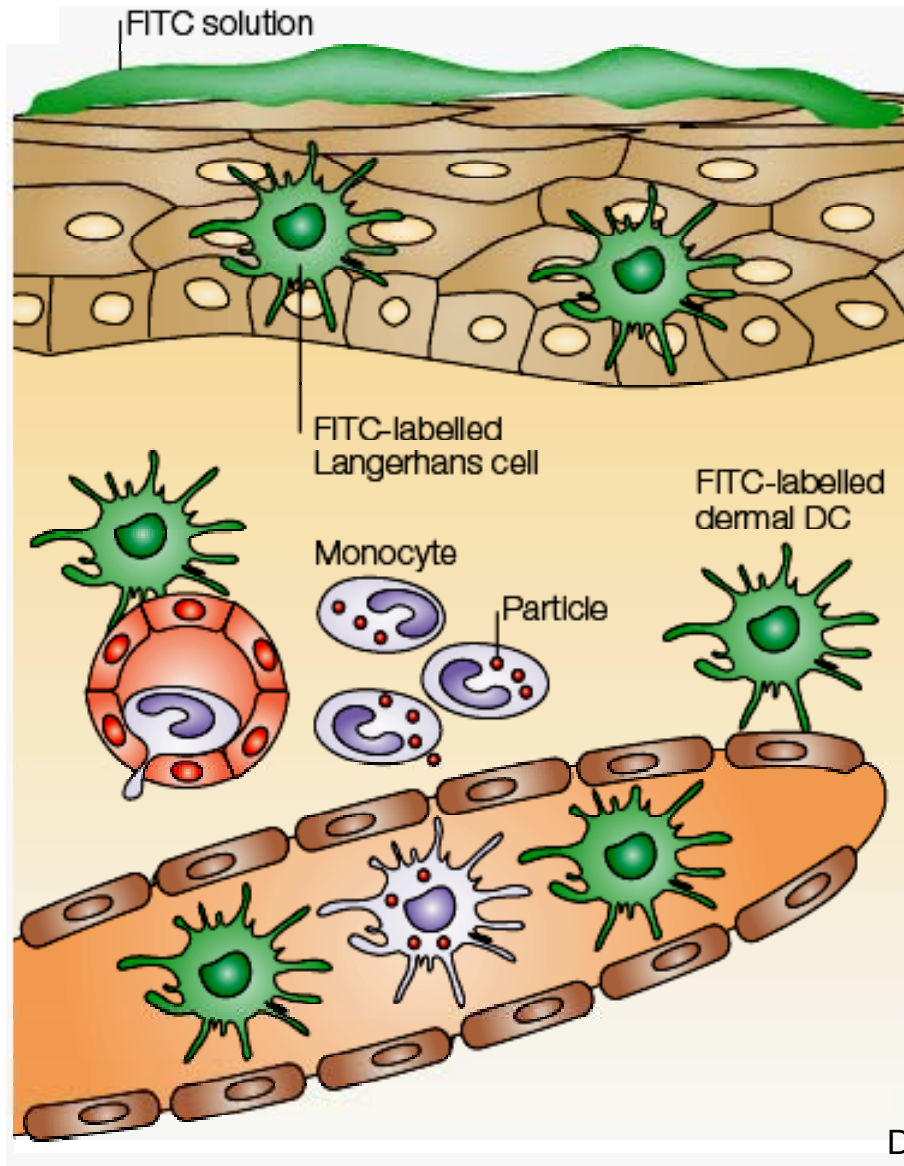
Activation des DCs

- TLRs
 - Récepteurs de cytokines
 - Famille des récepteurs au TNF (CD40)
 - Récepteurs Fc
- Induction du programme de maturation des DCs

Migration des DCs vers les organes lymphoïdes secondaires

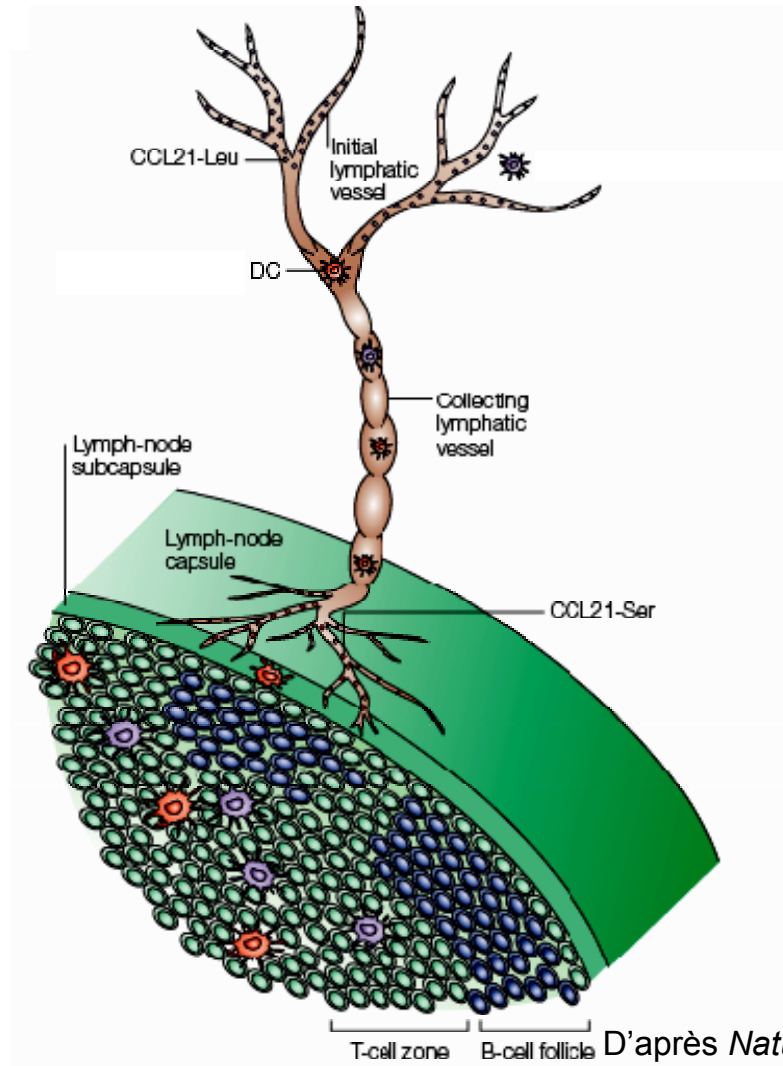
- CCR7 = un récepteur clé de la migration des DCs vers OLII
 - Expression induite avec la maturation des DCs.
 - Ligands: CCL19 et CCL21= chimiokines exprimées dans les vaisseaux lymphatiques.
- Integrines
- Métalloprotéases: MMP-2 et MMP-9 exprimées et DCs du derme

Tracking de la migration des DCs^{III.3.}



- FITC painting → marquage des LCs et des DCs du derme. Suivi de la migration dans les OLI

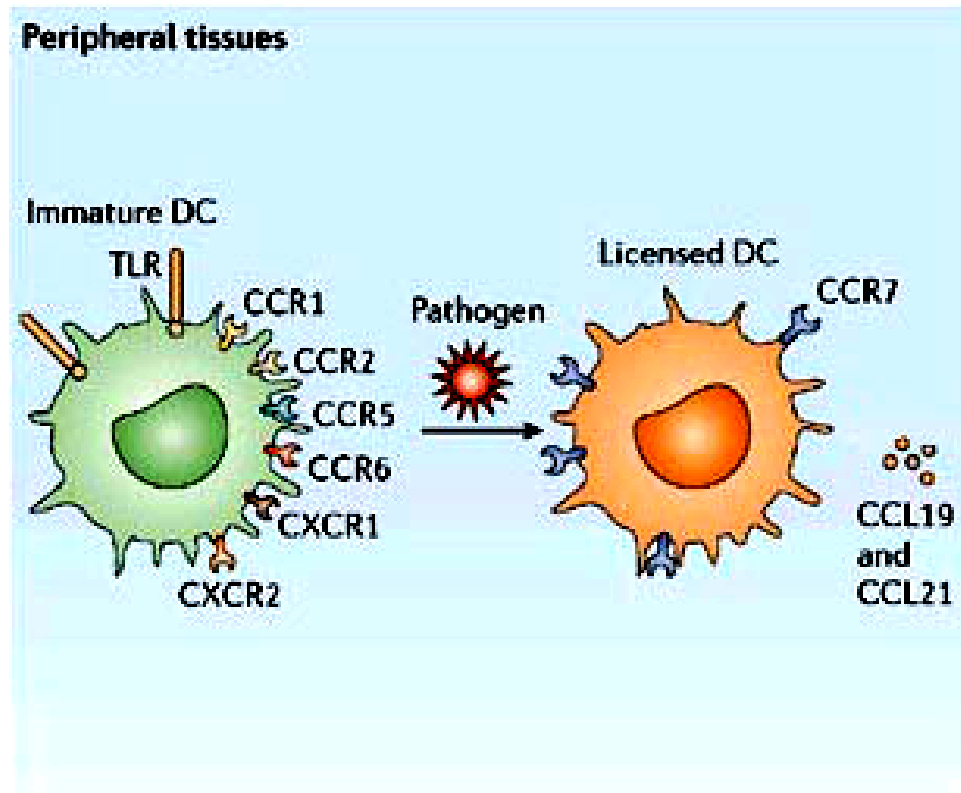
Migration des DCs vers les organes lymphoïdes secondaires III.3.



D'après *Nature Review Immunology*, Vol. 5, août 2005

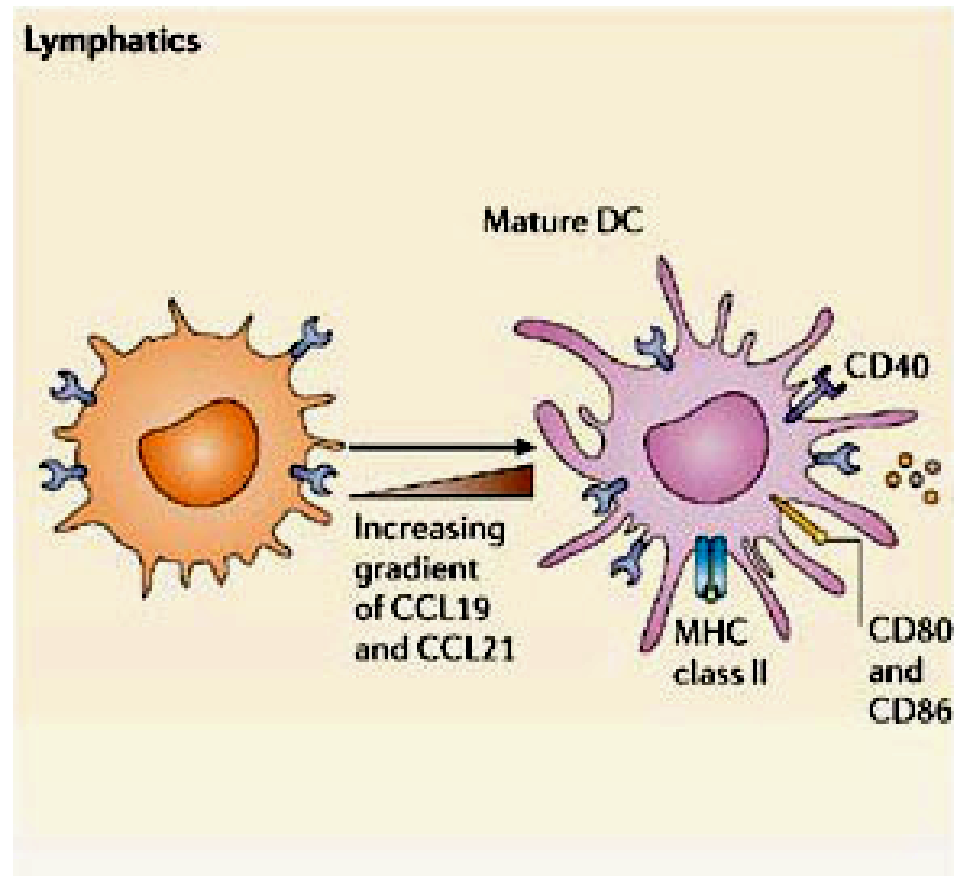
Migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes II aires

III.3.

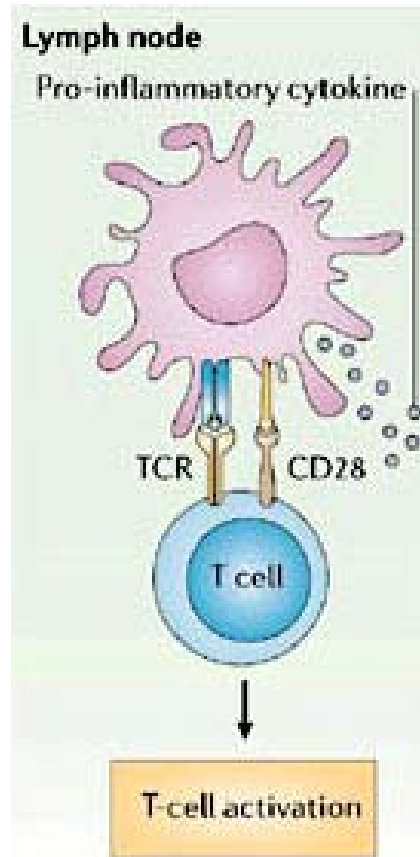


Migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes II^{aires}

III.3.



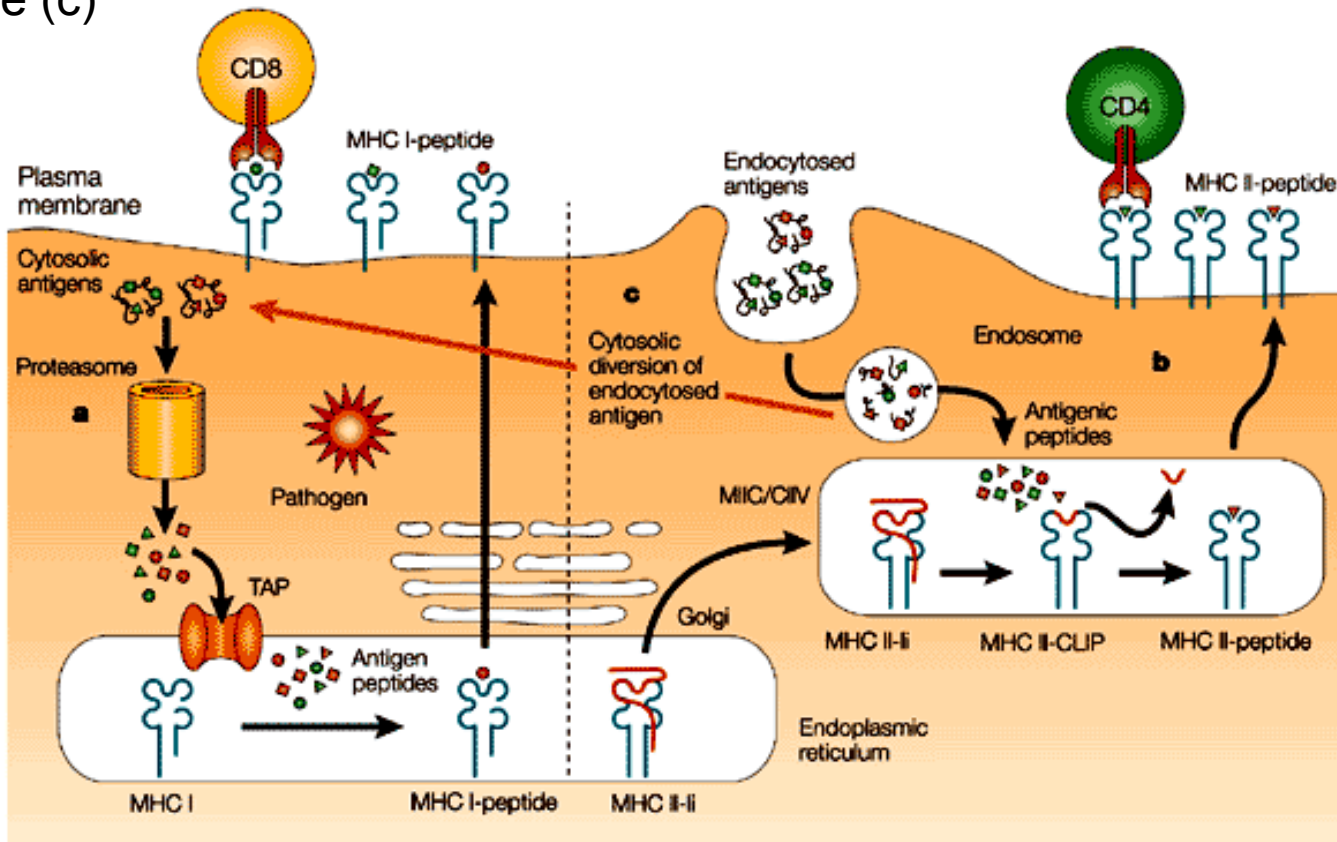
Les DC matures gagnent les zones T^{III.3.} des ganglions & activation des T naïfs



Les voies de présentation des AG par^{III.4.} les molécules de CMH I et CMH II

CMHI: présentation des protéines
endogènes (a) et présentation
croisée (c)

CMHII: présentation des AG
endocytés

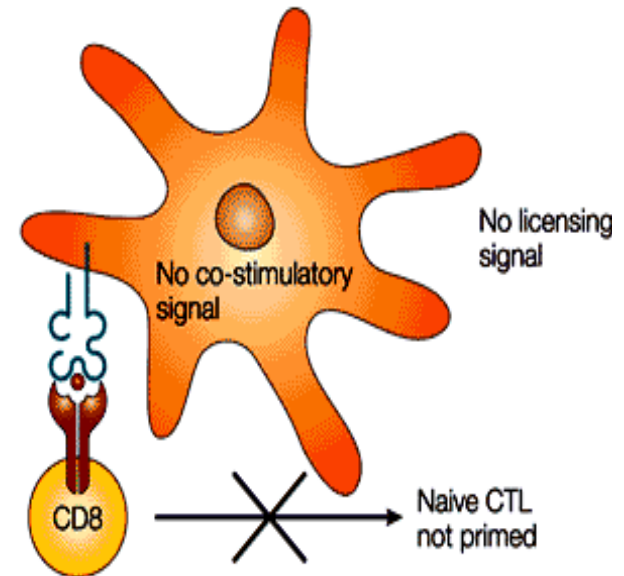
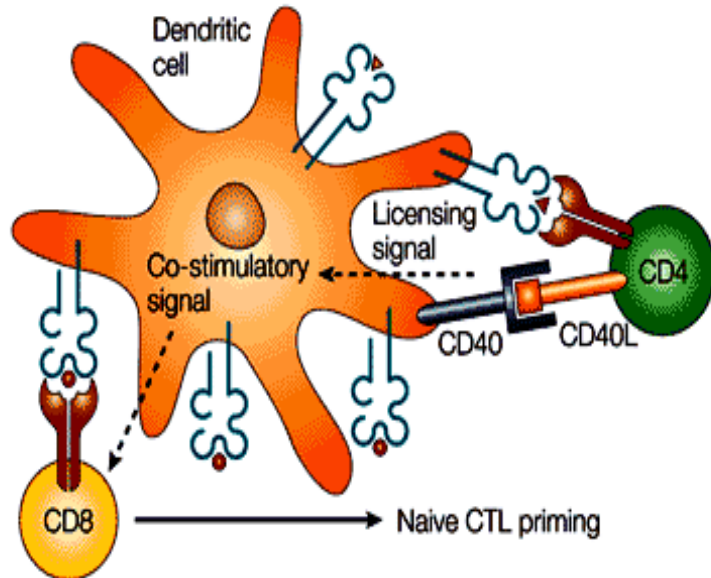


Signaux 1, 2 et 3 conduisant à l'activation des T naïfs

- Signal 1 délivré par l'interaction du TCR avec un complexe CMH/peptide approprié. Si signal unique → anergie, délétion ou induction T régulateur.
- Signal 2 = costimulation. Ajouté au signal 1, conduit à l'activation → expansion clonale, différenciation en T effecteur ou mémoire. Interaction CD80/CD86 avec CD28.
- Signal 3 = cytokines sécrétées par les DCs qui orientent la réponse T.
 - IL-12 → TH1
 - Notch ligand → TH2

Priming des T naïfs par les cellules dendritiques

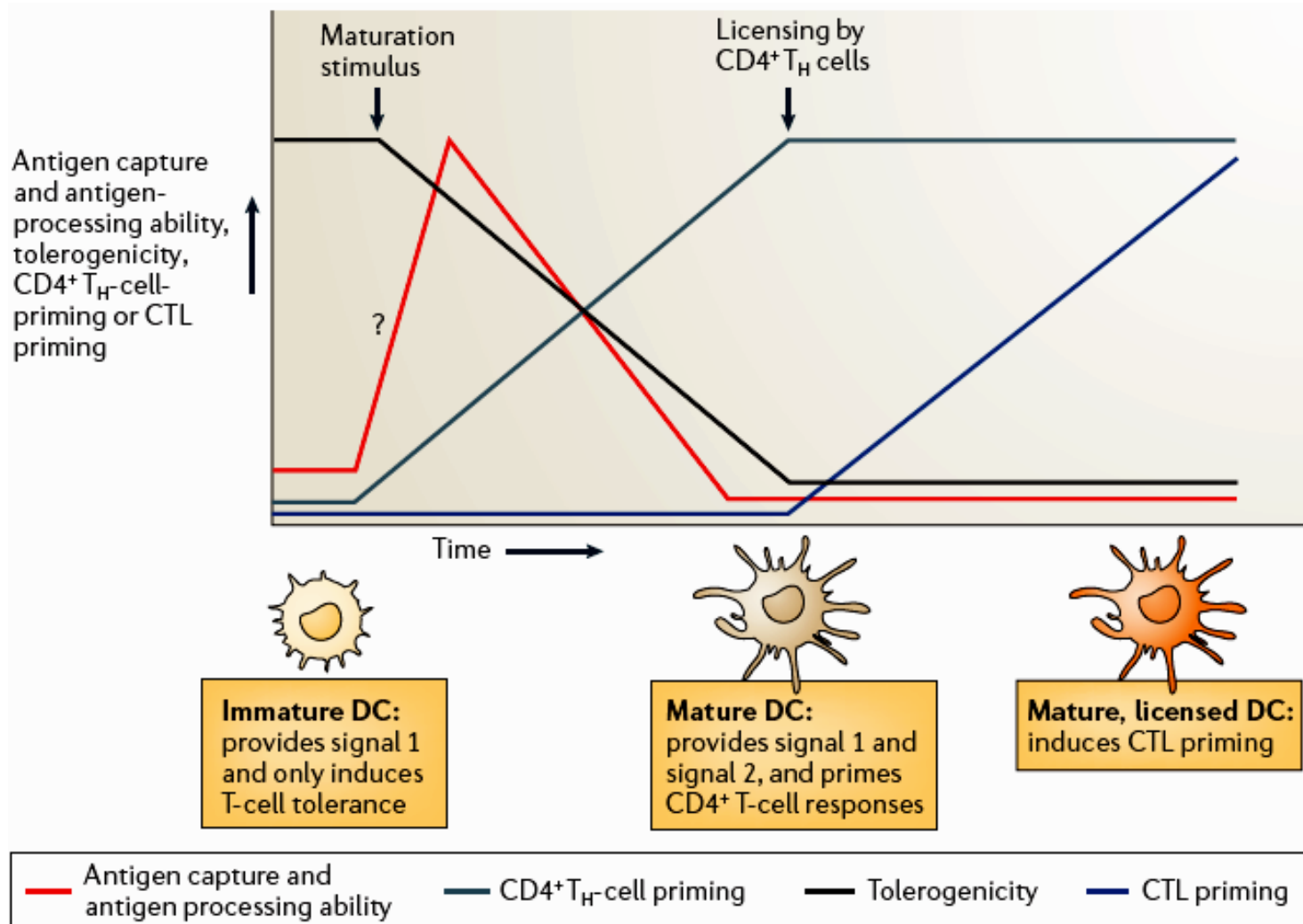
III.4.



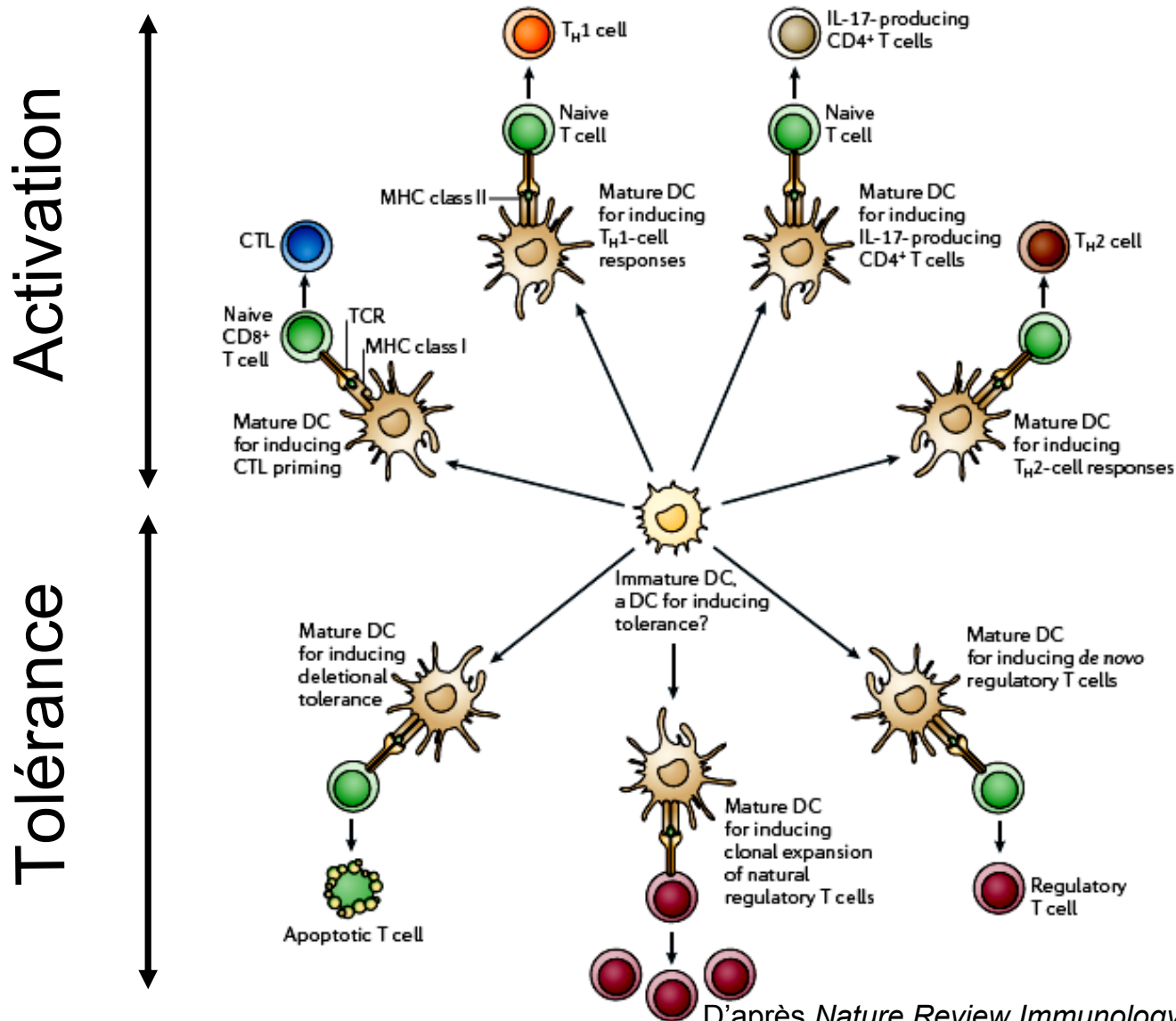
- 1- signal délivré par l'interaction TCR/CMHppt
- 2- signal délivré par mDC via CD80/86
- 3- signal délivré par cytokines

en absence de co-stimulation,
pas de priming

Modèle de maturation des DCs et III.4. induction de la tolérance

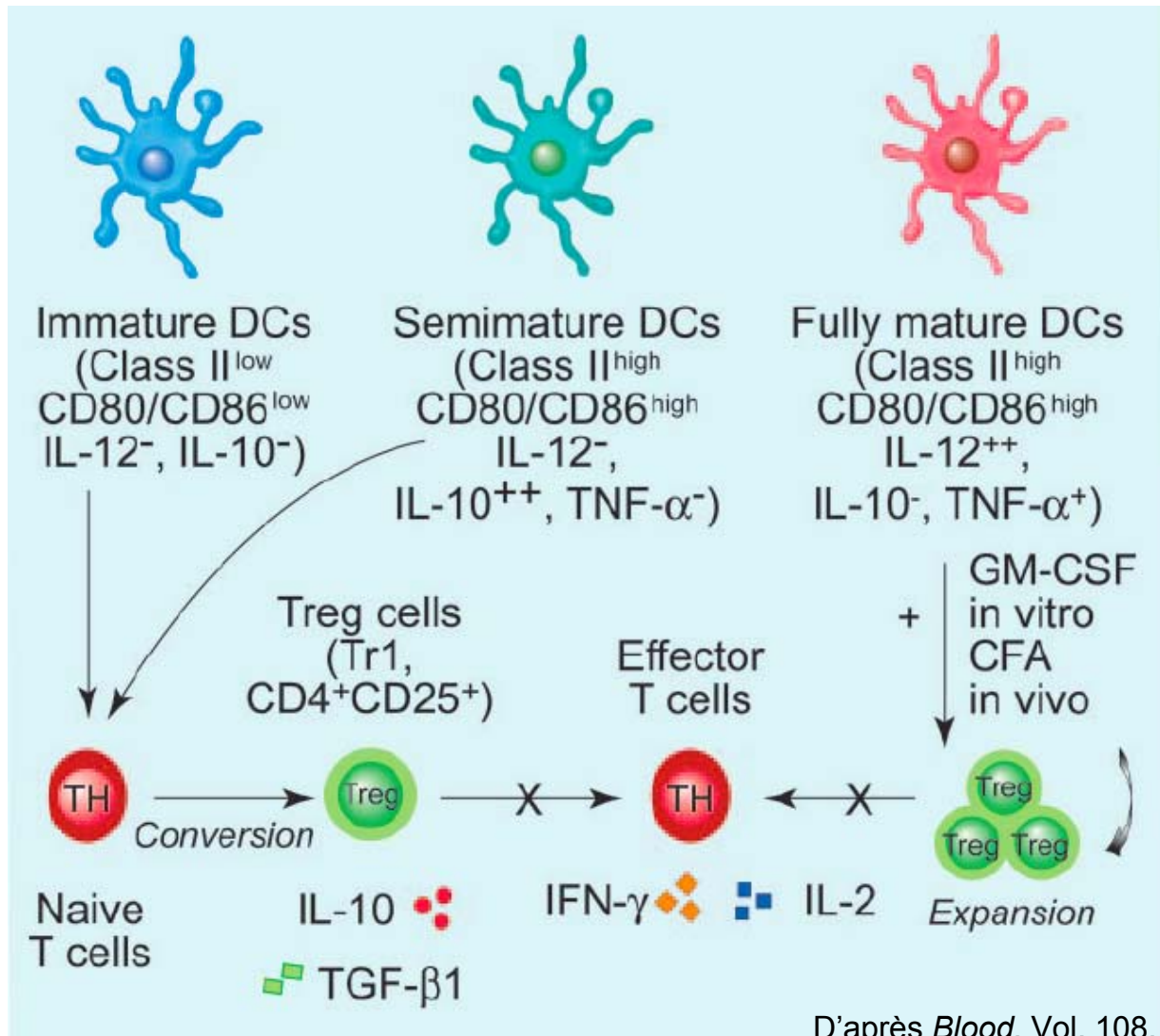


Fonctions effectrices des DCs



Stade de maturation des DCs et induction de la tolérance

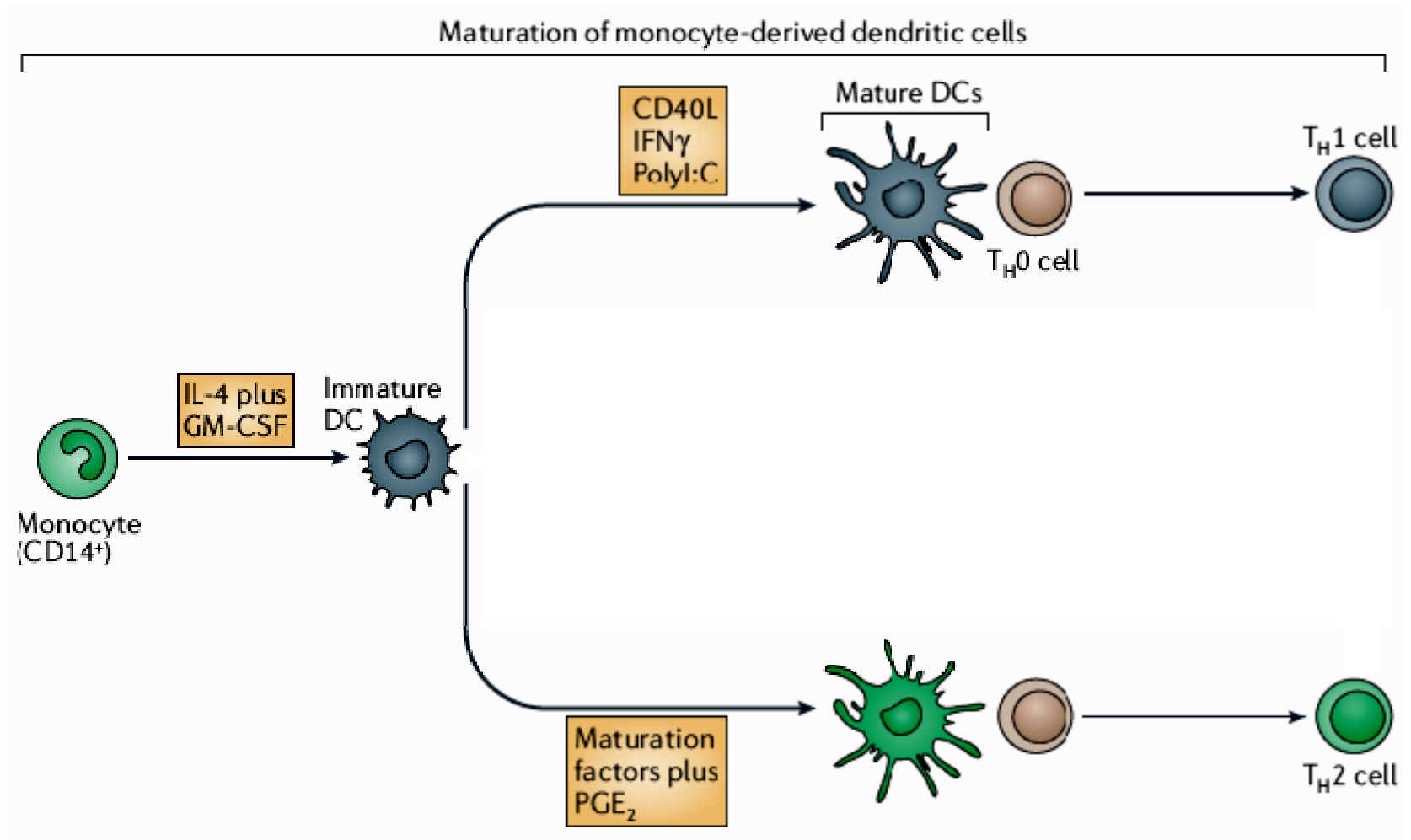
III.4.



Les DCs dérivées des monocytes (Mo-DCs): un modèle d'étude

- Étude des fonctions immunologiques des DCs *in vitro*
- Différenciation des monocytes CD14+ : 5-6jrs en présence de GM-CSF + IL-4 → Mo-DCs immatures.
- Caractéristiques similaires aux DCs myéloïdes, du derme et interstitielles immatures.
- Phénotype des Mo-DCs immatures: CD11c, CD25, DC-SIGN (CD209), CMH II.

Les DCs dérivées des monocytes (Mo-DCs): un modèle d'étude

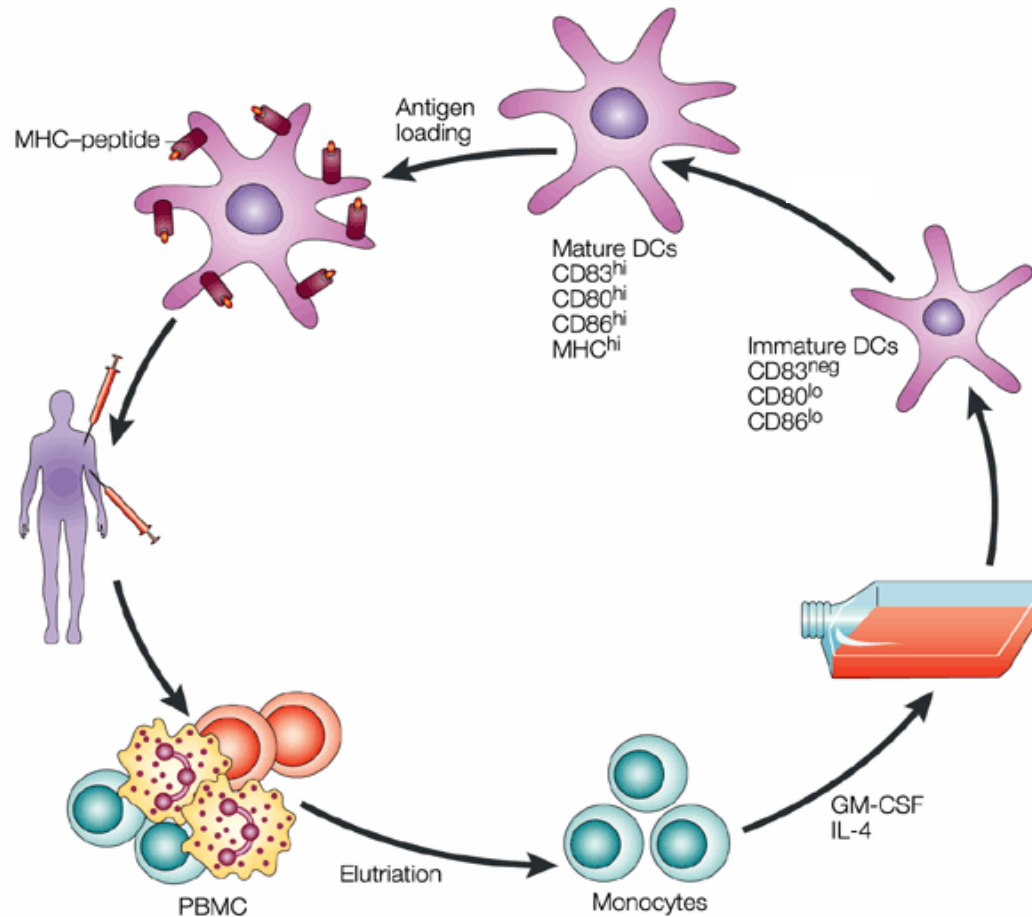


Applications thérapeutiques des DCs

- DCs tolérogènes dans maladies auto-immunes. (modèles expérimentaux: EAE)
- Activation de réponses immunitaires anti-tumorales

Vaccins anti-tumoraux à base de cellules dendritiques

V.



Vaccins à base de cellules dendritiques

V.

- DCs pulsées
 - avec lysats tumoraux
 - avec peptides
- DCs transformées avec de l'ADN (vecteurs rétroviraux) et éléctroporation ARN
- DCs chargées avec des protéines
- DCs fusionnées avec cellules tumorales