



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@crc.jussieu.fr

26 février 2008

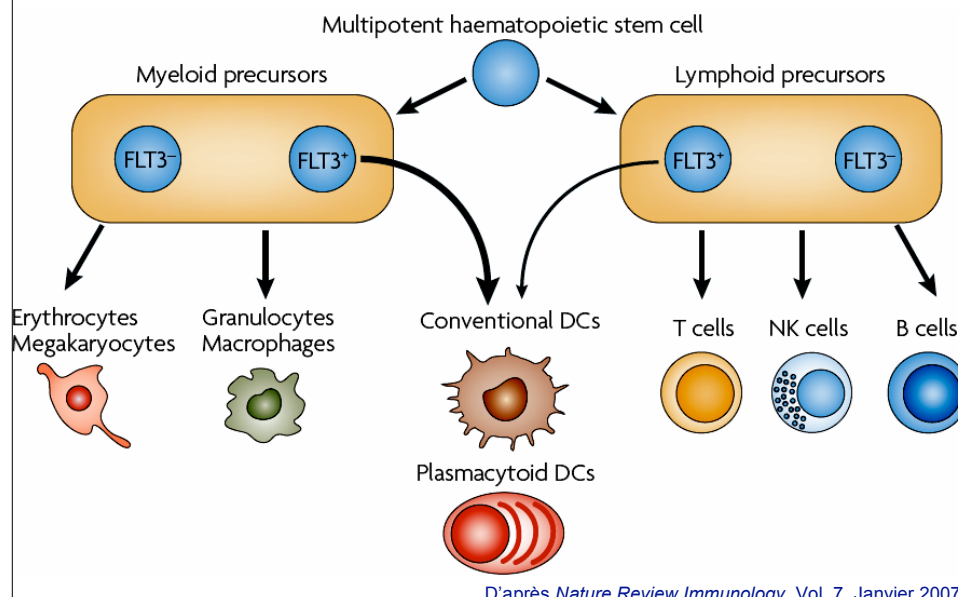
Plan

- 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

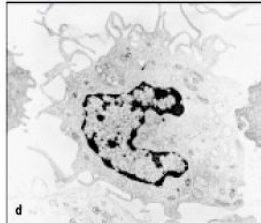
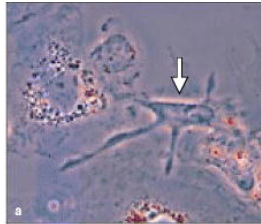
Développement des APCs à partir des précurseurs hématopoïétiques



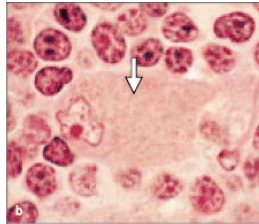
Les cellules présentatrices d'AG professionnelles

II.

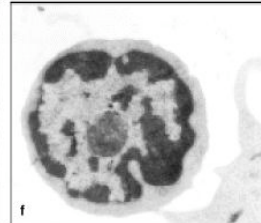
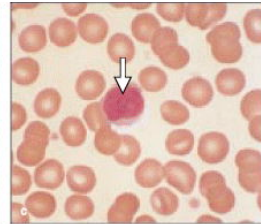
Les cellules dendritiques



Les macrophages



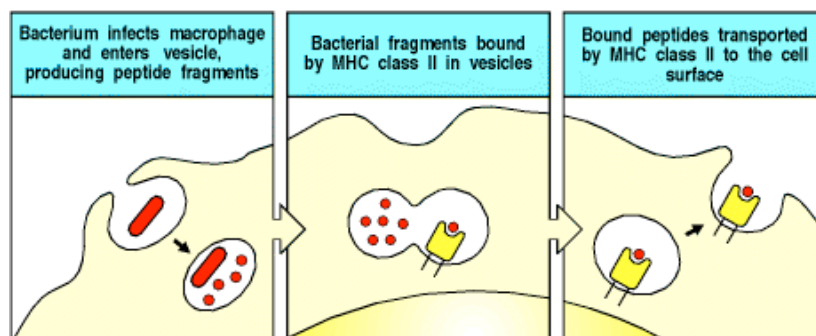
Les lymphocytes B



D'après *Immunobiology*, Janeway 5è édition

Présentation des AG par les macrophages

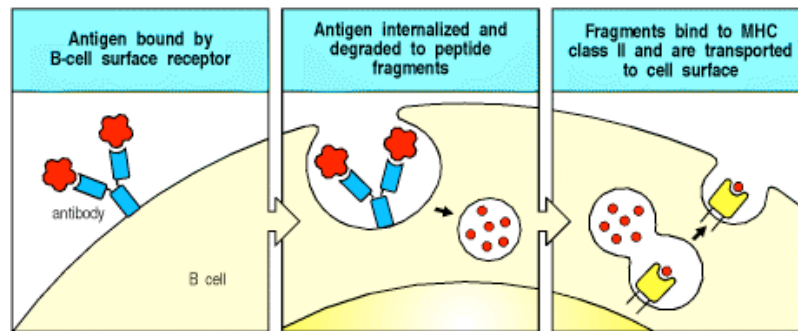
II.1.



D'après *Immunobiology*, Janeway 5è édition

Présentation des AG par les lymphocytes B

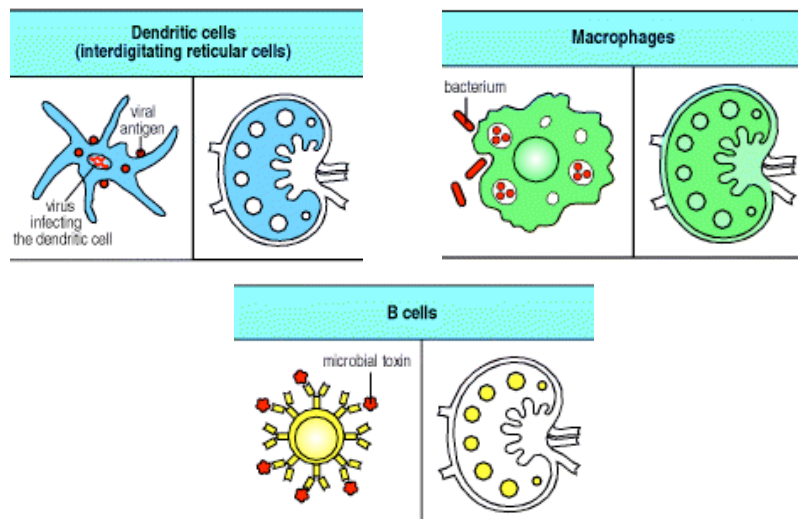
II.1.



D'après *Immunobiology*, Janeway 5è edition

Distribution des APCs dans les ganglions

II.2.



D'après *Immunobiology*, Janeway 5è edition

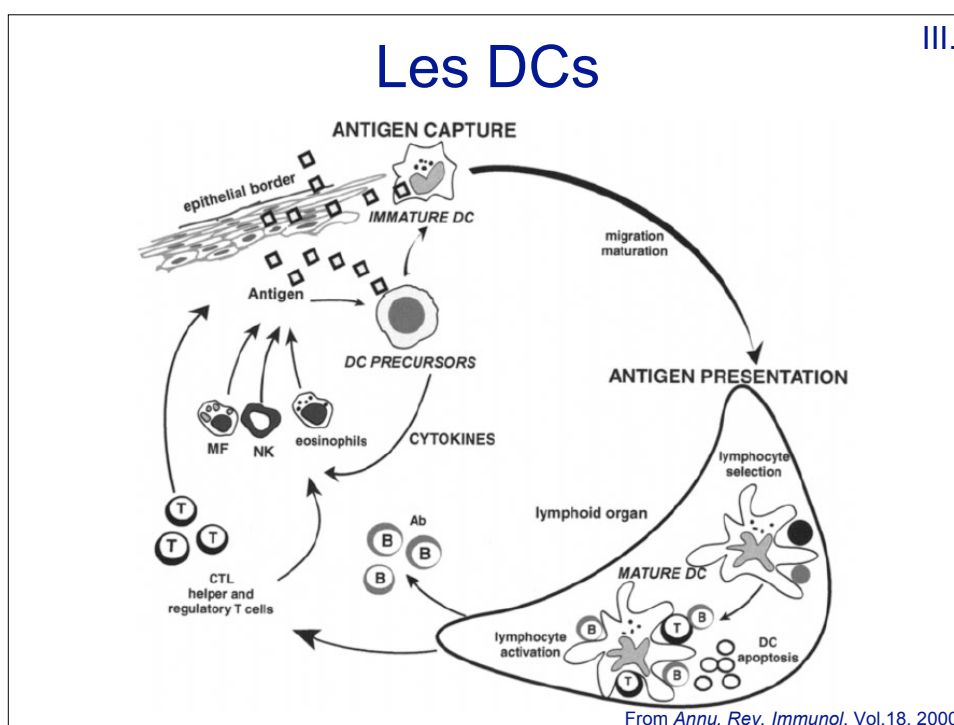
Propriétés des différentes APCs

II.3.

	DCs	Macrophages	Lymphocytes B
Capture des AGs	Macropinocytose et phagocytose, infection virale +++	Phagocytose +++	Rr AG spécifique
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 particulaires intracellulaires et pathogènes extracellulaires	AG solubles, toxines, virus
Localisation	Tissus lymphoïdes, interstitiels, épithéliums	Tissus lymphoïdes, interstitiels, cavités	Tissus lymphoïdes, Sang

Les DCs

III.



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 tracti 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

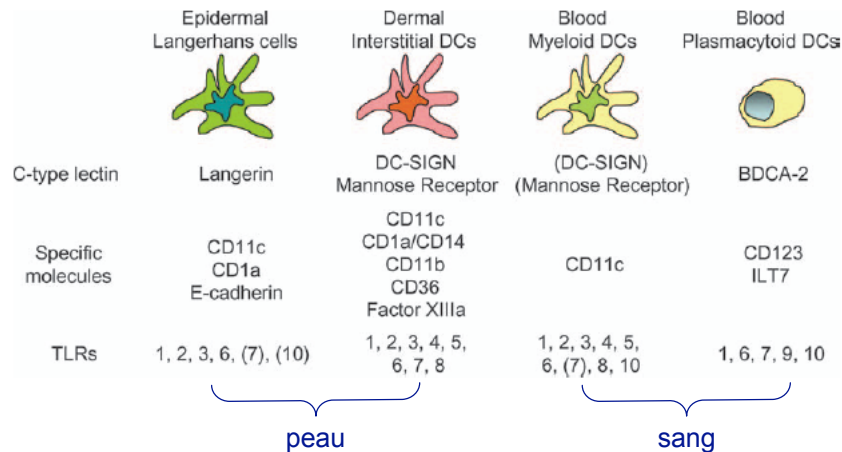
Ex:

- 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'INF de type I
 - présentation des AG → cDCs
 - pDCs au repos = pré-DCs

Les différents sous-types de DCs



D'après *Immunological Reviews*, Vol. 219, 2007

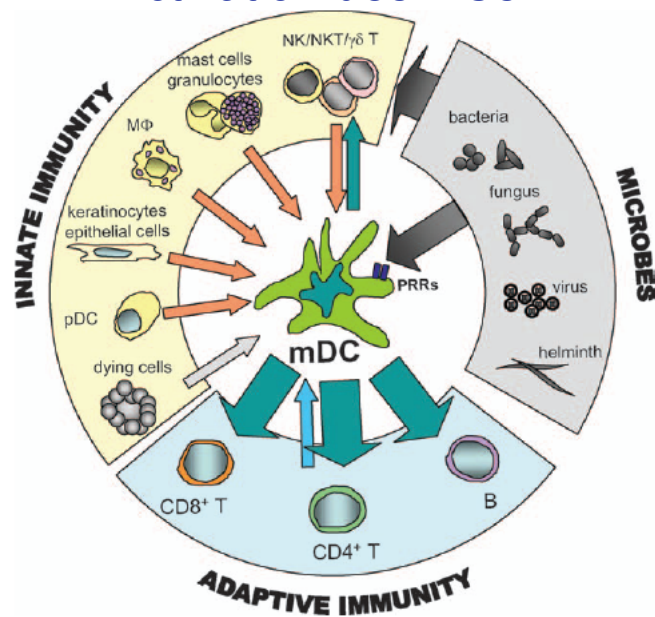
Capture des AGs

- **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

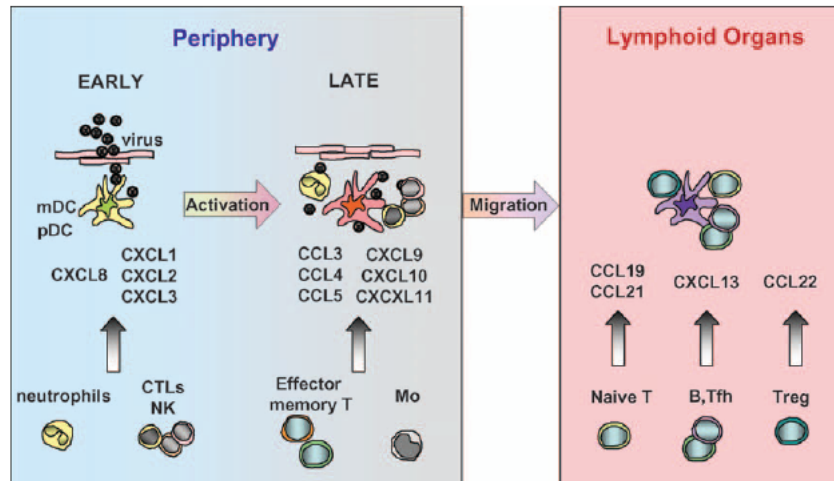
- TLRs
 - Récepteurs de cytokines
 - Famille des récepteurs au TNF (CD40)
 - Récepteurs Fc
- Induction du programme de maturation des DCs

Activation des DCs



D'après *Immunological Reviews*, Vol. 219, 2007

Synchronisation du SI autour des DCs



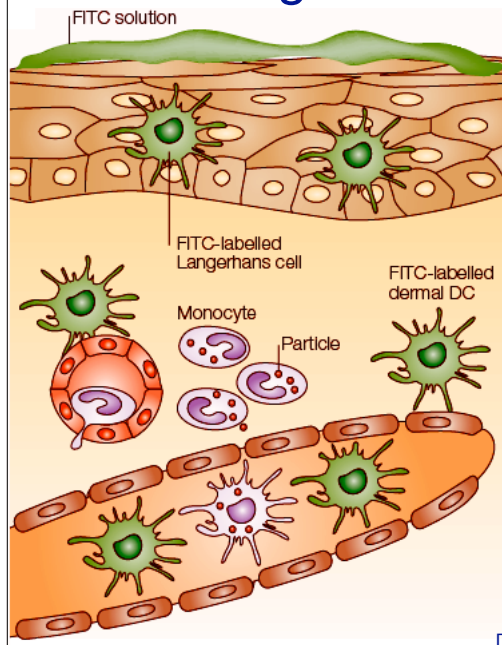
D'après *Immunological Reviews*, Vol. 219, 2007

Migration des DCs vers les organes lymphoïdes secondaires

III.3.

- 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

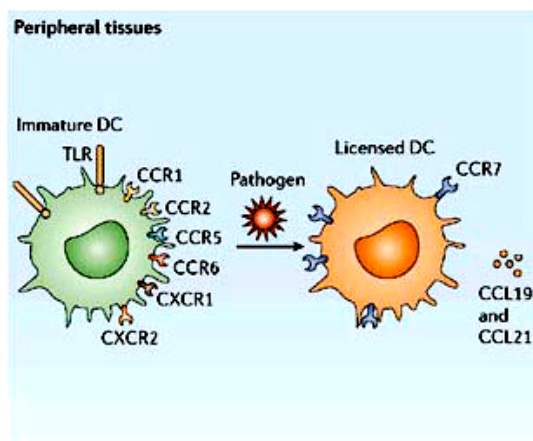
Tracking de la migration des DCs^{III.3.}



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

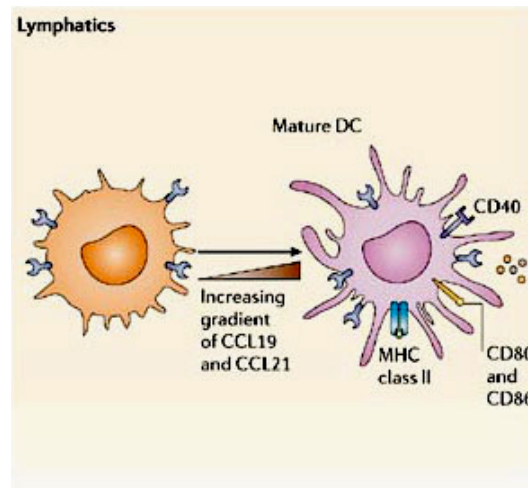
D'après *Nature Review Immunology*, Vol. 5, août 2005

Migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes II^{III.3.} aires



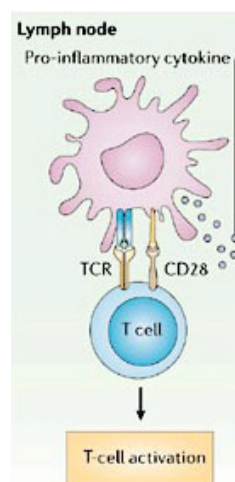
D'après *Nature Reviews Immunology*, Vol. 6, Février 2006

III.3. Migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes II^{aires}



D'après *Nature Reviews Immunology*, Vol. 6, Février 2006

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

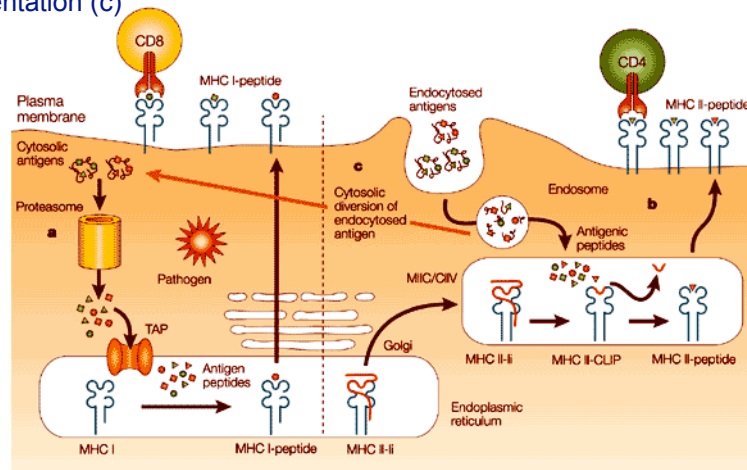


D'après *Nature Reviews Immunology*, Vol. 6, Février 2006

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

CMHI: présentation des protéines endogènes (a) et cross-présentation (c)

CMHII: présentation des AG endocytés



D'après *Nature Reviews Immunology*, Novembre 2001

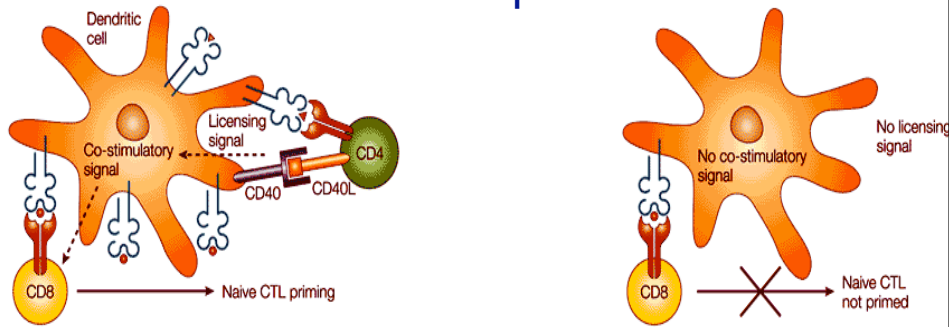
Signaux 1, 2 et 3 conduisant à l'activation des T naïfs

III.4.

- 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.

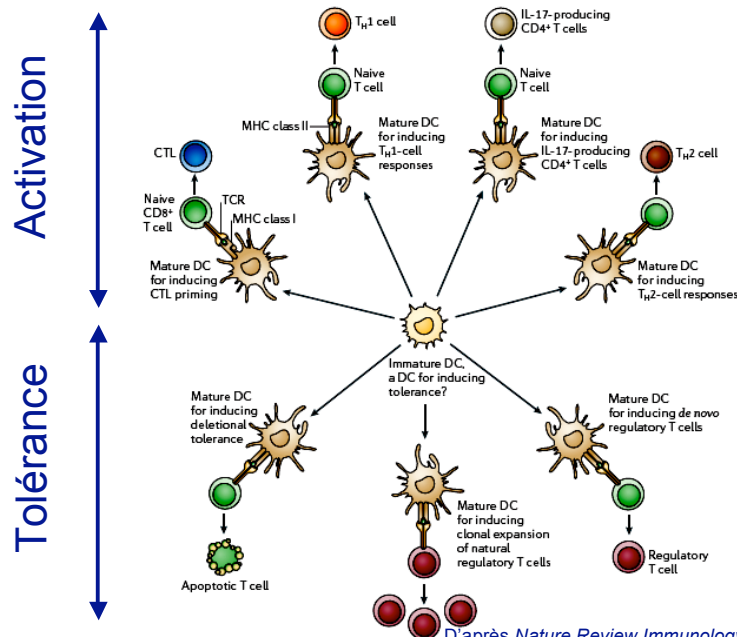


Signal 1: interaction CMH/TCR
 Signal 2: interactions CD80-CD86 / CD28
 CD40/CD40L
 Signal 3: cytokines

en absence de co-stimulation,
 pas de priming

D'après *Nature Reviews Immunology*, Novembre 2001

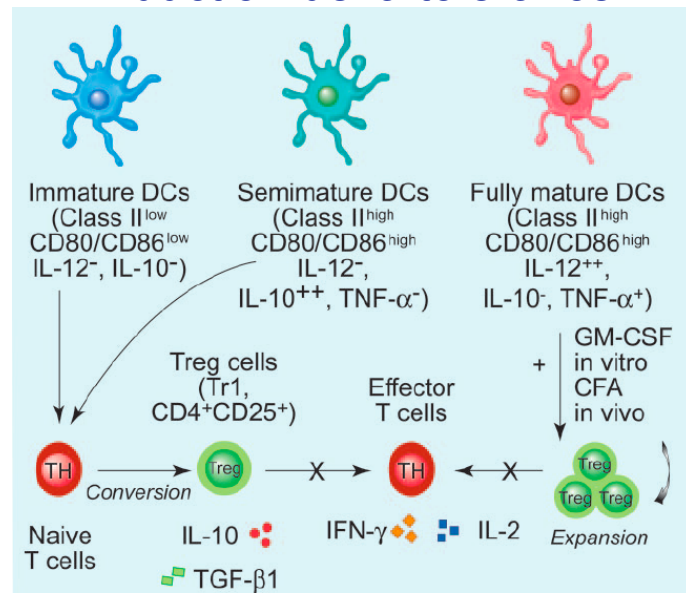
Fonctions effectrices des DCs



D'après *Nature Review Immunology*, Vol. 6, Juin 2006

Stade de maturation des DCs et induction de la tolérance

III.4.



D'après *Blood*, Vol. 108, septembre 2006

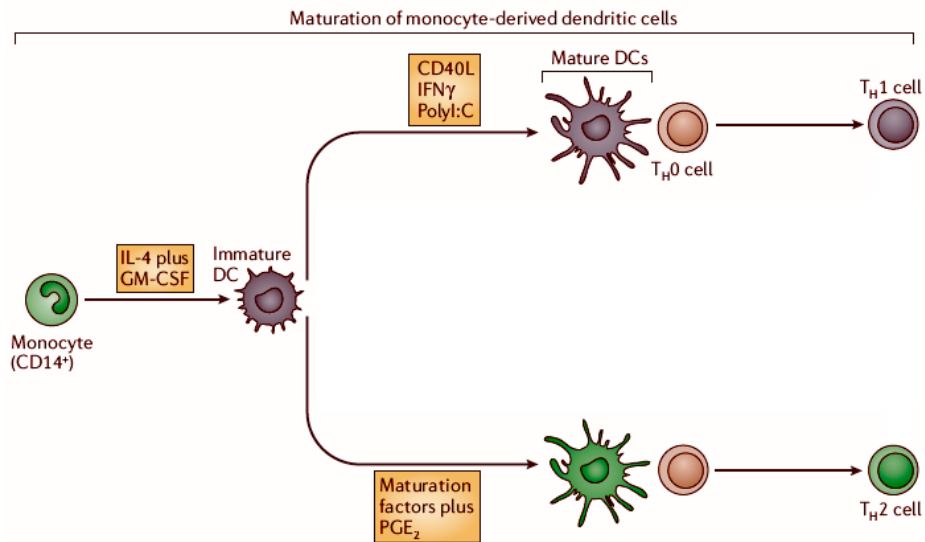
Les DCs dérivées des monocytes (Mo-DCs): un modèle d'étude

IV.

- 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

IV.



D'après *Nature Review Immunology*, Vol. 6, Novembre 2006

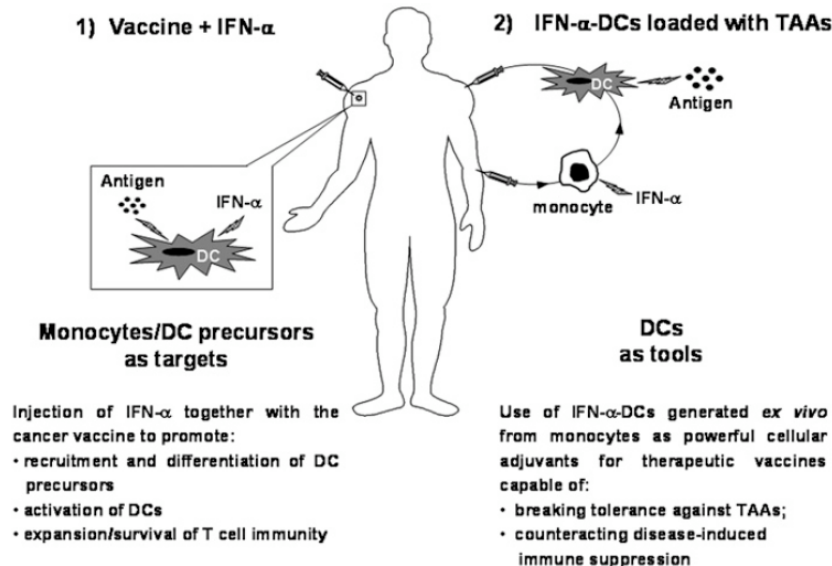
Applications thérapeutiques des DCs

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

Vaccins anti-tumoraux à base de cellules dendritiques

V.

1) Vaccine + IFN- α 2) IFN- α -DCs loaded with TAAs



D'après *Biochimie*, Vol. 89, 2007

Vaccins à base de cellules dendritiques

V.

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