

## Introduction aux concepts fondamentaux de l'immunologie

Adrien Six (adrien.six@upmc.fr)  
Université Pierre et Marie Curie

février 2008

1

## Bases de la réponse immunitaire

1. Introduction
2. Composants cellulaires et moléculaires
3. Concepts fondamentaux
4. Recombinaison V(D)J et génération de la diversité
5. Différenciation des lymphocytes B et T
6. Sélection des répertoires

3

## 1<sup>ère</sup> vaccination par Edward Jenner (1749–1823)



Jenner découvre en 1796 que l'inoculation de la *vaccine* (*bovine*) induit une protection contre la *variole* (*humaine*). Il appelle cette procédure vaccination.

...  
200 ans plus tard, l'OMS annonce l'éradication de la variole (en 1979).

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

4

## Émergence de l'immunologie

- À la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, de la microbiologie
- Développement de la vaccination par Louis Pasteur (1822–1895) (choléra, anthrax, rage)
- Immunité naturelle:  
Phagocytose des microorganismes par les macrophages (Metchnikoff)
- Immunité acquise:  
Découverte des anticorps ou immunoglobulines (von Behring et Kitasato) → spécificité et mémoire de la réponse anticorps

5

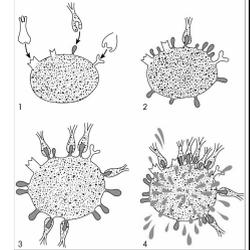
## Théorie humorale de l'immunité

- La réponse immunitaire acquise est le résultat des anticorps sécrétés qui neutralisent les microorganismes
- Ces anticorps spécifiques peuvent être induits contre un vaste (infini?) ensemble d'antigènes

6

## Théorie des chaînes latérales P.Erlich (1854–1915)

- Les anticorps sont des substances naturelles ancrées à la surface des cellules
- Leur spécificité est prédéterminée par une configuration stéréochimique
- Le nombre de spécificités différentes disponibles est énorme
- Pour induire la production d'un anticorps donné en quantité, il suffit que l'antigène se lie au récepteur approprié et ainsi stimule la cellule qui le porte à libérer l'anticorps dans le sérum



7

## Théories de la diversité des Ac

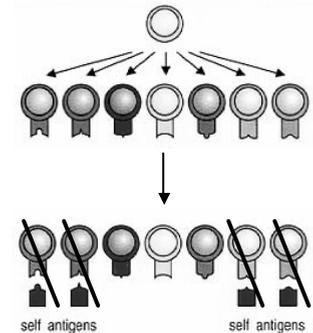
- Théorie sélective de Erlich réfutée par Landsteiner  
→ anticorps contre des antigènes artificiels
- Comment la sélection naturelle conserve des gènes codant des anticorps dirigés contre des molécules qui n'existait pas auparavant?  
⇒ Emergence des théories instructives et directives
- Développements de la génétique impliquent qu'un tel phénomène suppose une modification de la séquence ADN après l'interaction pré-Ac/Ag  
⇒ Retour aux théories sélectives (Burnet/Jerne)

8

## Théorie de la sélection clonale (1)

Burnet (1899–1985)

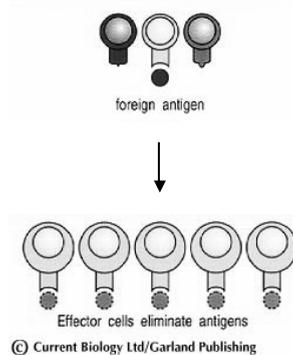
- Chaque lymphocyte exprime un type unique de récepteur spécifique d'antigène
- Les lymphocytes exprimant un récepteur dirigé contre un antigène du soi sont éliminés lors de la différenciation



9

## Théorie de la sélection clonale (2)

- La liaison avec une bonne affinité d'une molécule étrangère et d'un récepteur entraîne l'activation du lymphocyte
- Les cellules effectrices différenciées à partir d'un lymphocyte activé donné expriment des récepteurs de même spécificité



10

## La théorie de la sélection clonale (3)

La théorie sélective pose néanmoins le problème de l'origine génétique de la diversité :

- Comment expliquer l'extraordinaire diversité ? (Landsteiner a montré qu'elle est « illimitée »)
- Comment expliquer la constance des domaines constants alors que la diversité se concentre dans les domaines variables (Edelman, 1969) ?
- Combien de gènes doit-on considérer ?

11

## Bases de la réponse immunitaire

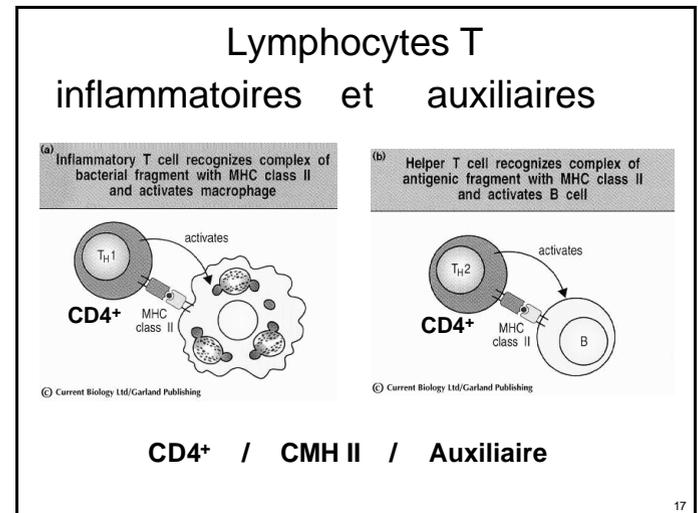
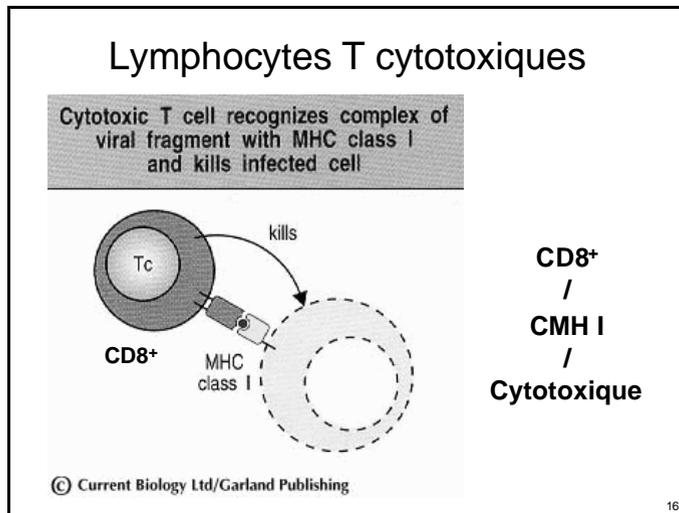
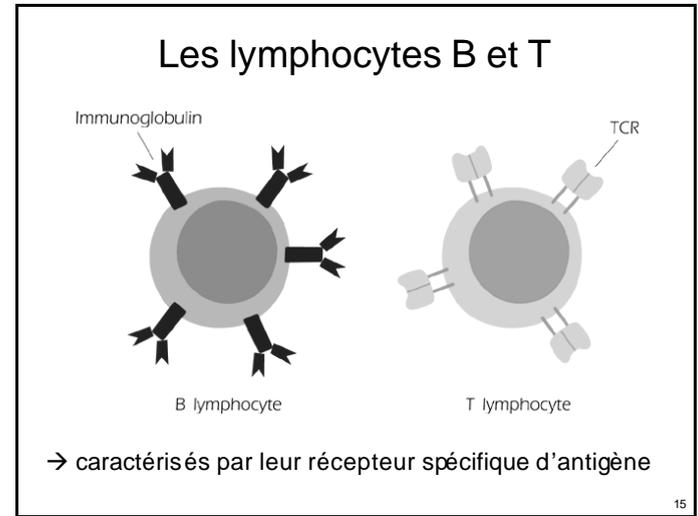
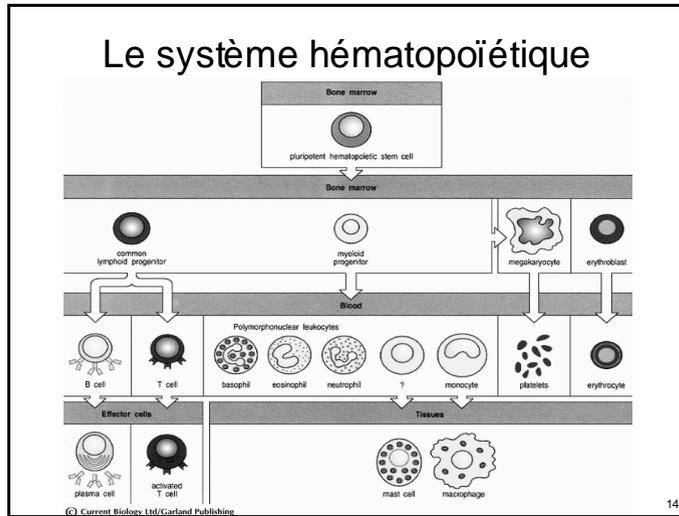
1. Historique
2. *Composants cellulaires et moléculaires*
3. Concepts fondamentaux
4. Recombinaison V(D)J et génération de la diversité
5. Différenciation des lymphocytes B et T
6. Sélection des répertoires

12

## Composants cellulaires du système immunitaire

- Immunité naturelle et Immunité acquise dépendent de l'activité des leucocytes (globules blancs)
- L'immunité naturelle est essentiellement due à l'activité des cellules myéloïdes
- L'immunité acquise est principalement due à l'activité des lymphocytes
- Ces cellules font partie du système hématopoïétique et ont une origine commune, la moelle osseuse

13



## Autres composants cellulaires

### Cellules dendritiques

- Cellules présentatrices d'antigènes
- Présentation de l'antigène aux lymphocytes T

### Monocytes et Macrophages

- Cellules présentatrices d'antigènes
- Élimination des microorganismes intracellulaires
- Production de cytokines (IFN- $\gamma$ ...)

### Cellules « Natural Killer »

- Rôle de lutte contre l'infection, rôle de surveillance
- Fonction cytotoxique contre les cellules tumorales ou infectées par des virus
- Récepteur Fc des IgG (Fc $\gamma$ RIII) → ADCC
- Production de cytokines (IFN- $\gamma$ )

18

## Autres composants cellulaires

### Mastocytes et Basophiles

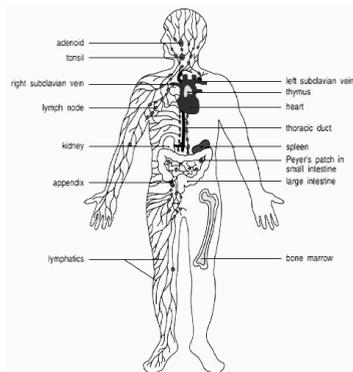
- Rôle dans la réponse inflammatoire et allergique
- Récepteur Fc des IgE (Fc $\epsilon$ RI) et de certaines IgG (Fc $\gamma$ R)
- Médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine...)
- Production de cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, TNF...)

### Granulocytes

- Dégranulation → facteurs inflammation, protéolyse...
- Neutrophiles → phagocytose
- Éosinophiles → lutte anti-parasitaire
- Basophiles → réaction allergique

19

## Maturation des lymphocytes



Origine: moelle osseuse

Différenciation: organes lymphoïdes centraux → moelle osseuse et thymus

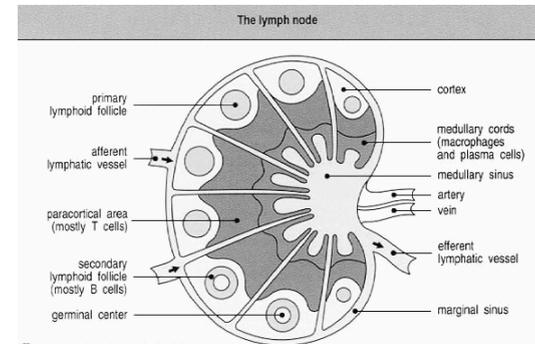
Fonction dans les organes lymphoïdes périphériques: rate, ganglions lymphatiques, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

20

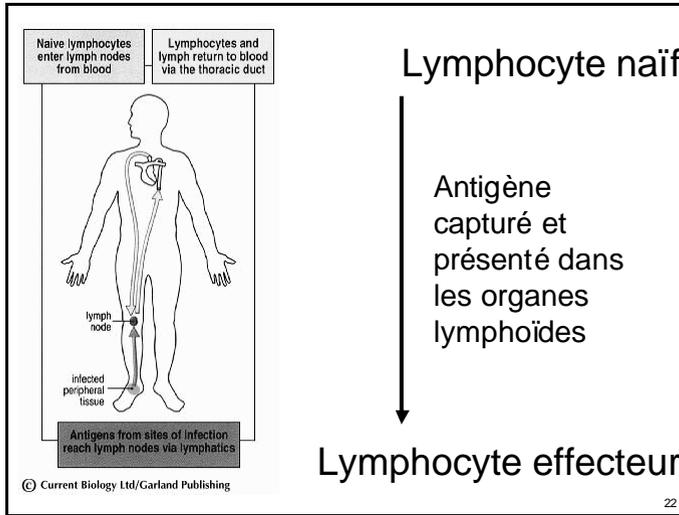
## Organes lymphoïdes périphériques

- Rôle: 1. Capturer les antigènes  
2. Initier la réponse immunitaire spécifique

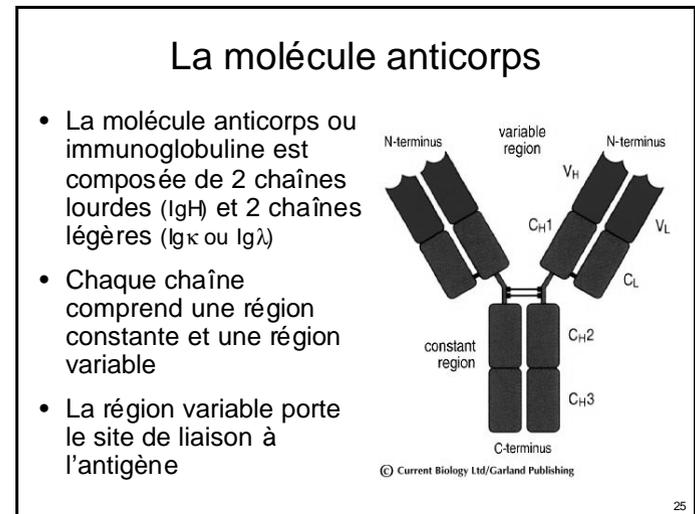
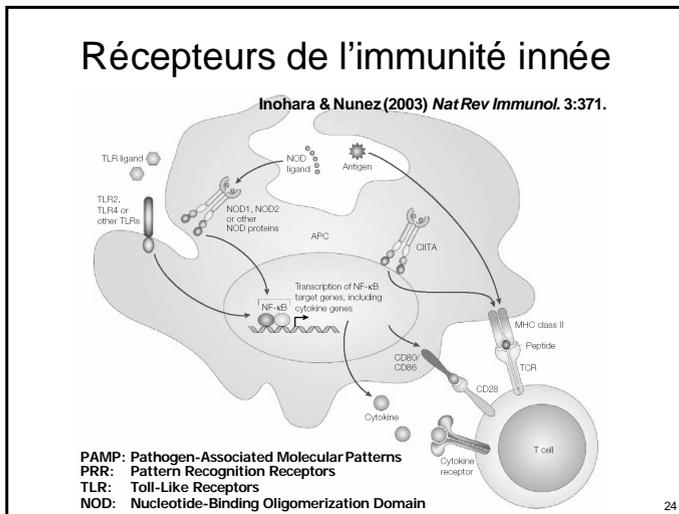


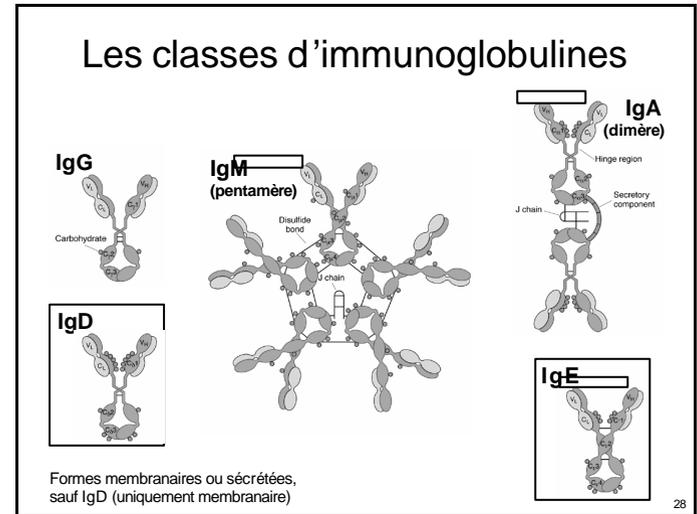
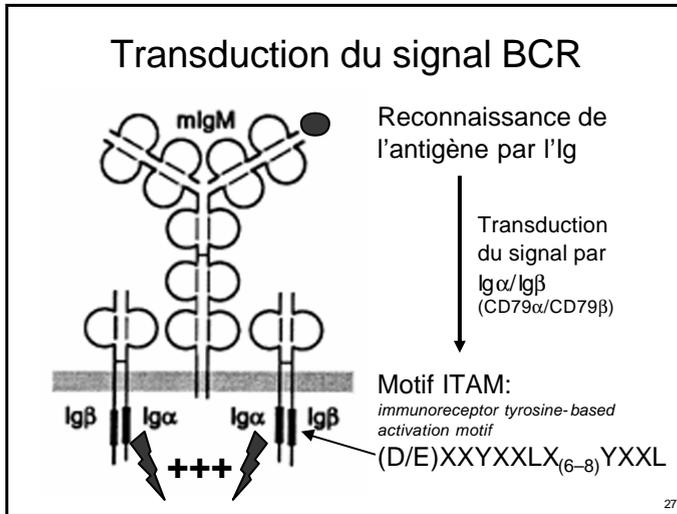
© Current Biology Ltd/Garland Publishing

21



- ### Composants moléculaires du système immunitaire
- Récepteurs de l'immunité innée (TLR et NOD)
  - Récepteurs de l'immunité adaptatif (Ig et TCR)
  - Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH I et II)
  - Système du complément
  - Cytokines, Chimiokines
  - Molécules d'adhésion, de costimulation
  - Transduction du signal, facteurs de transcription
  - ...
- 23





### Identification du récepteur T (TCR)

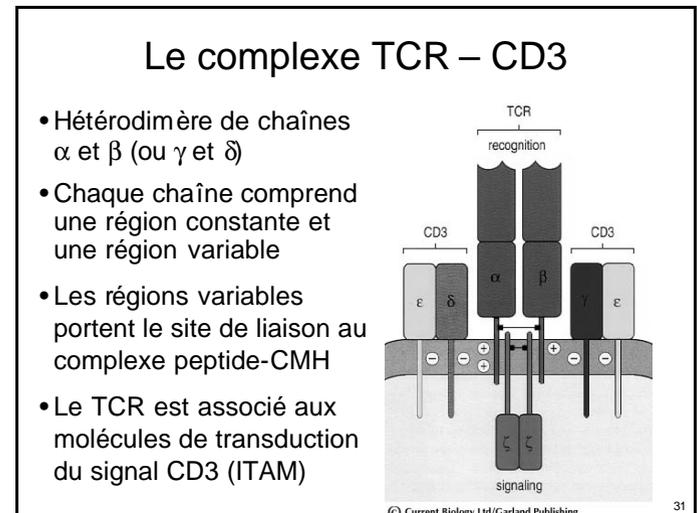
Supposé être un variant d'anticorps:

- Structure similaire
- Formes membranaires et solubles
- Sécrétion importante

→ Essai de purification de récepteur mais...

Anticorps monoclonaux contre le TCR montre une expression membranaire exclusive et faible (1983)

30

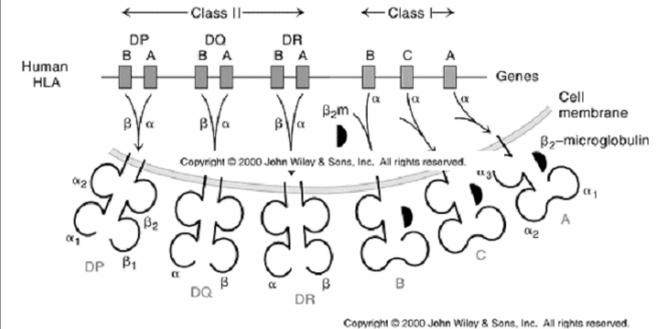


## Complexe majeur d'histocompatibilité

- Complexe génétique codant les molécules du CMH de classes I et II → présentation antigénique de peptides aux lymphocytes T
- Expression cellulaire:
  - CMH I → expression ~ubiquitaire
  - CMH II → dendritiques, macrophages,  $\mathcal{T}$ B (APC)
- Fort degré de polymorphisme
- Rôle dominant en transplantation → rejet de greffe

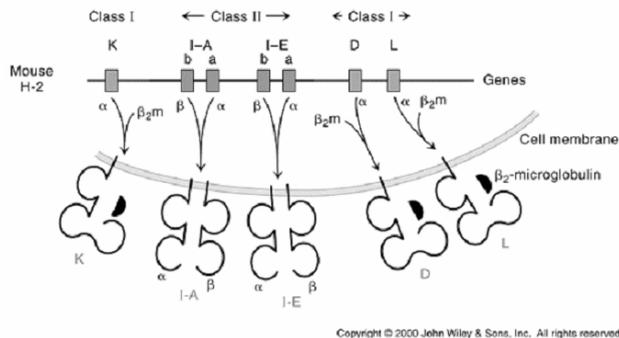
32

## Le complexe HLA



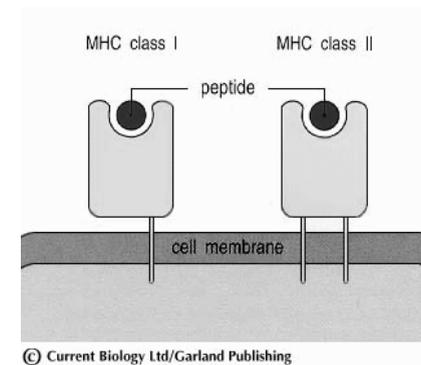
33

## Le complexe H-2



34

## La présentation antigénique



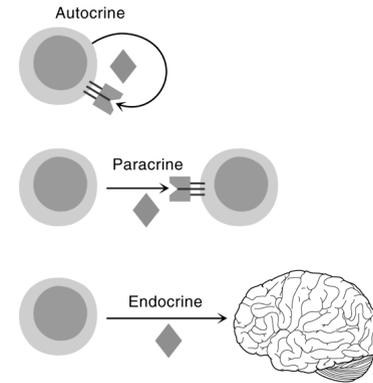
35

## Les cytokines - définition

- Protéines de régulation sécrétées
- Contrôlent la survie, la croissance, la différenciation et les fonctions effectrices
- Différentes familles: CSF (*colony-stimulating factors*), interleukines (IL), lymphokines, monokines, interférons (IFN)

36

## Les cytokines – modes d'action



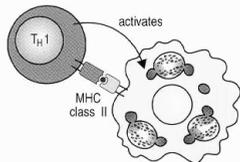
Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

37

## Le paradigme Th1/Th2

### Th1: fonction inflammatoire

(a) Inflammatory T cell recognizes complex of bacterial fragment with MHC class II and activates macrophage

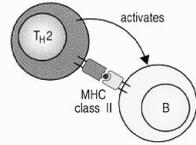


© Current Biology Ltd./Garland Publishing

**IFN $\gamma$ , IL-2**

### Th2: fonction auxiliaire

(b) Helper T cell recognizes complex of antigenic fragment with MHC class II and activates B cell



© Current Biology Ltd./Garland Publishing

**IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13**

38

## Rôle dans la pathogénèse

### Infection *Leishmania* chez la souris:

#### Souris BALB/c sensibles à l'infection

- Les macrophages ne produisent pas d'IL-12
- Défaut de production de cellules Th1 pro-inflammatoires
- Les cellules auxiliaires Th2 incapables d'activer les macrophages pour combattre l'infection

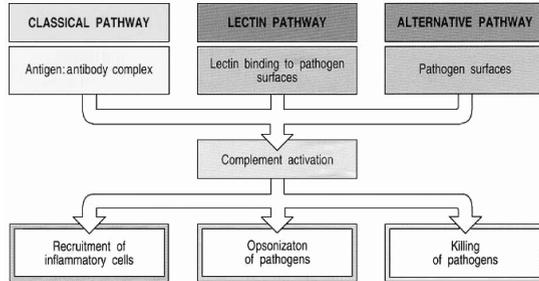
#### Souris C57BL/6 résistantes à l'infection

- Les macrophages produisent de l'IL-12 après infection
- Différenciation de cellules Th1 pro-inflammatoires
- Activation des macrophages infectés pour éliminer le parasite *Leishmania*

39

## Le système du complément

- Système complexe capable d'induire la lyse cellulaire
- Enzymes protéolytiques, protéines et peptides de régulation et d'inflammation, récepteurs cellulaires



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

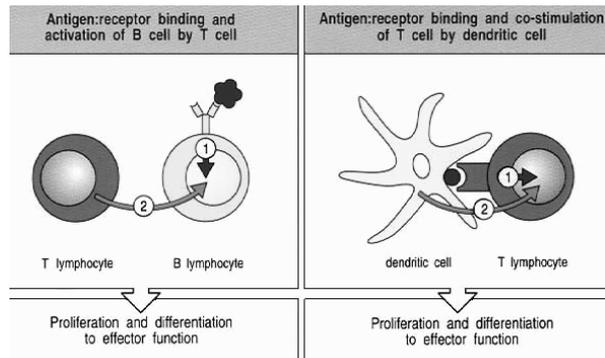
40

## Bases de la réponse immunitaire

1. Historique
2. Composants cellulaires et moléculaires
3. *Concepts fondamentaux*
4. Recombinaison V(D)J et génération de la diversité
5. Différenciation des lymphocytes B et T
6. Sélection des répertoires

41

## Coopération cellulaire et activation

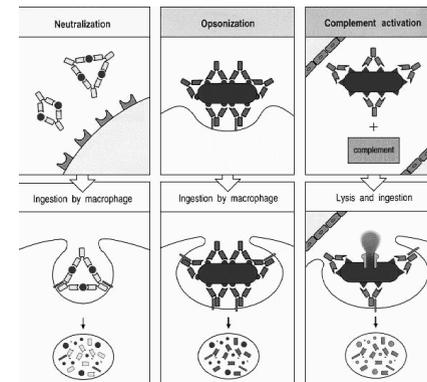


© Current Biology Ltd/Garland Publishing

→ Rôle critique de l'environnement « cytokine »

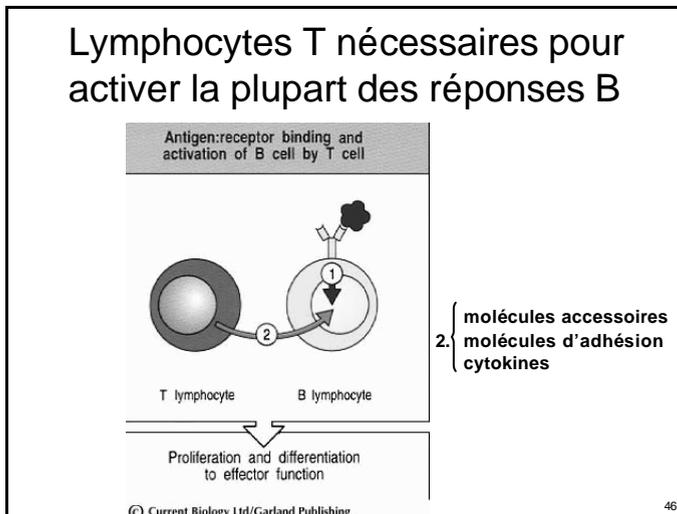
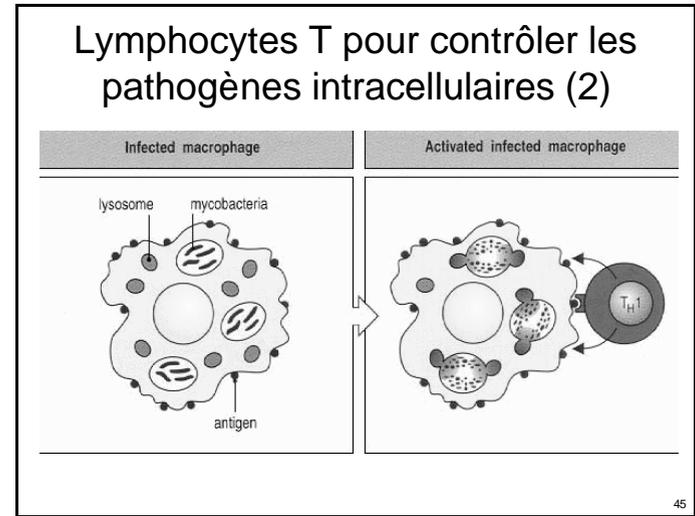
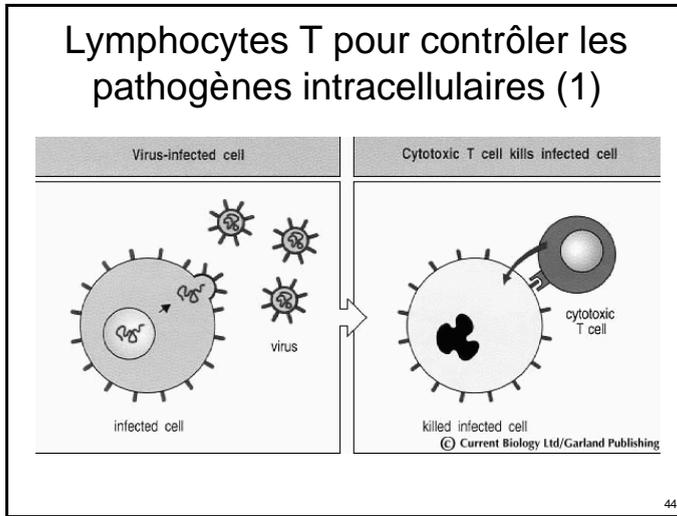
42

## Les pathogènes extracellulaires sont éliminés par les anticorps



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

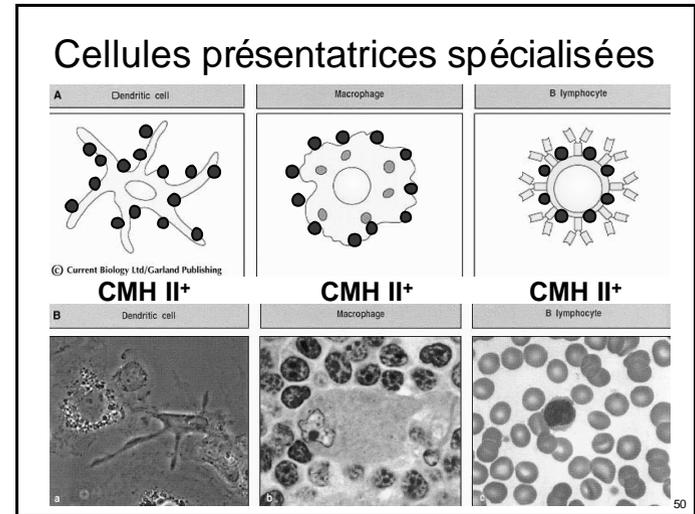
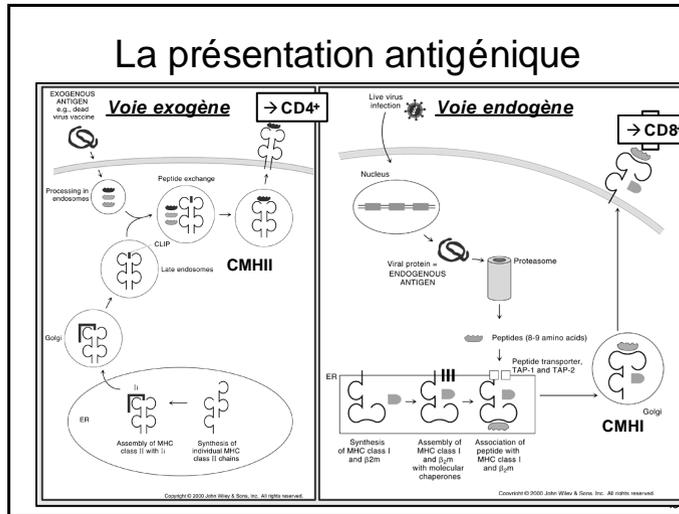
43



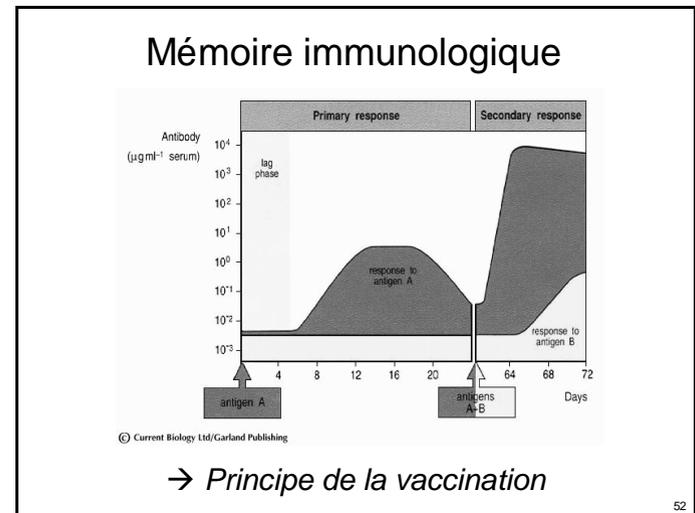
### Reconnaissance par le TCR $\alpha\beta$

- A l'inverse des anticorps qui reconnaissent les protéines natives, le TCR reconnaît des petits *peptides*
  - produits de dégradation des protéines
  - présentés les molécules du MHC
- Pendant leur différenciation dans le thymus, les lymphocytes T sont "éduqués" pour reconnaître les molécules du CMH de l'organisme → *restriction par le CMH*

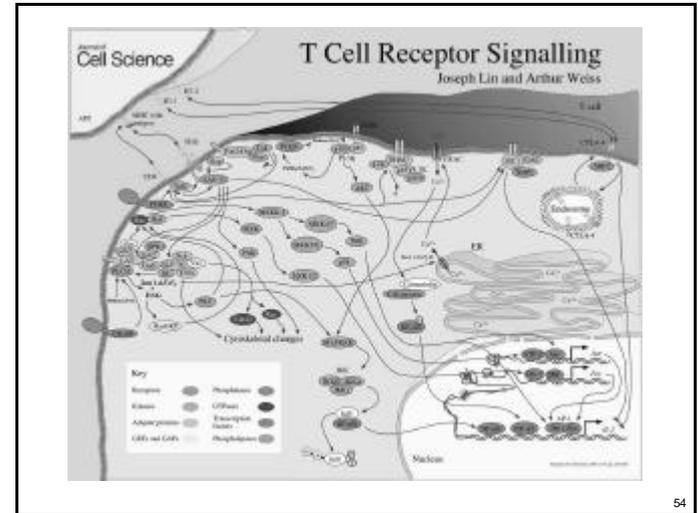
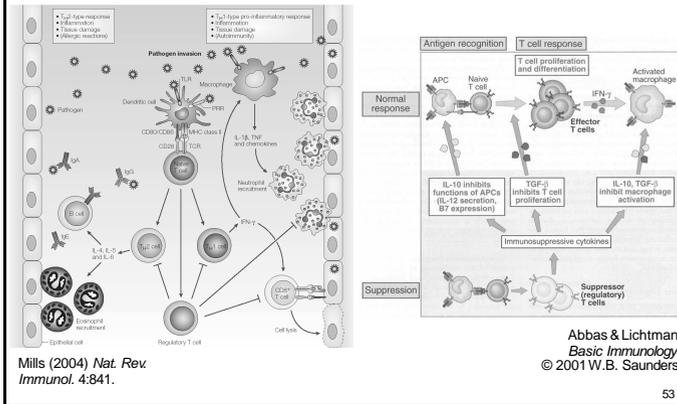
47



- ### Reconnaissance par le TCR $\gamma\delta$
- Intermédiaire entre anticorps et TCR $\alpha\beta$  en structure et fonction
  - Reconnaît l'antigène de différentes manières:
    - reconnaissance restreinte par le CMH
    - présentation par des molécules du CMH non classiques (class Ib, CD1)
    - reconnaissance directe de l'antigène
    - reconnaissance d'antigènes non-peptidiques (lipides, glycolipides, phospholipides)
- 51



## Les cellules T régulatrices



## Bases de la réponse immunitaire

1. Historique
2. Composants cellulaires et moléculaires
3. Concepts fondamentaux
4. *Recombinaison V(D)J et génération de la diversité*
5. Différenciation des lymphocytes B et T
6. Sélection des répertoires

55

## Un paradoxe génétique

- Beadle et Tatum (1941): un gène, une protéine
  - ~50 000 gènes dans le génome humain
  - Capacité de production d'une variété « infinie » d'anticorps et de récepteurs T différents
- => Théorie des réarrangements somatiques  
La recombinaison V(D)J (Tonegawa, 1976)

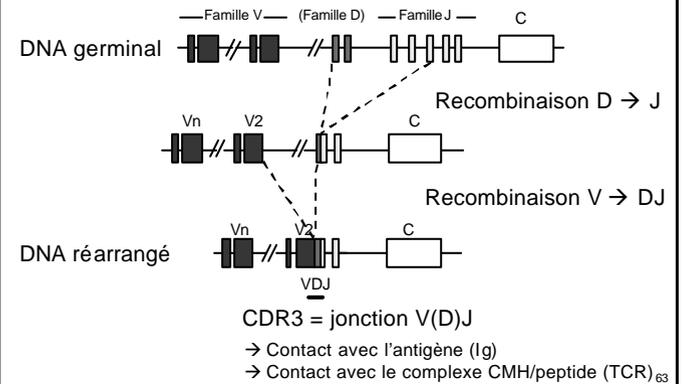
61

« Si les smokings étaient faits d'une seule pièce, et que les gens devaient se faufiler à l'intérieur par un trou dans le dos, les magasins de location de smokings devraient stocker un nombre encore plus grand de ces habits qu'ils ne le font. Heureusement, on peut mélanger des pantalons, des vestes, des chemises et des chaussures de tailles et pointures différentes. »

*La sagesse des gènes*, Christopher Wills.

62

## Les régions variables sont créées pendant la recombinaison V(D)J

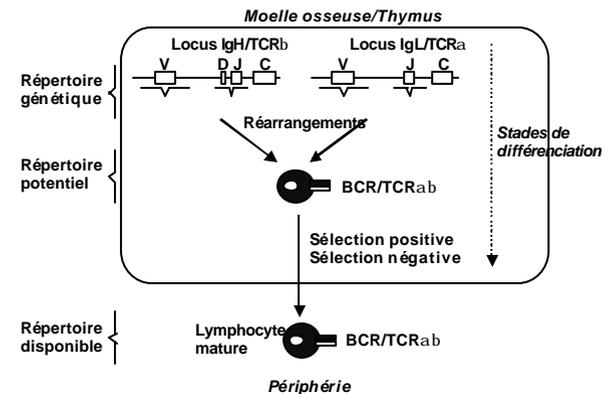


## Bases de la réponse immunitaire

1. Historique
2. Composants cellulaires et moléculaires
3. Concepts fondamentaux
4. Recombinaison V(D)J et génération de la diversité
5. *Différenciation des lymphocytes B et T*
6. *Sélection des répertoires*

82

## Notions de répertoires (1)



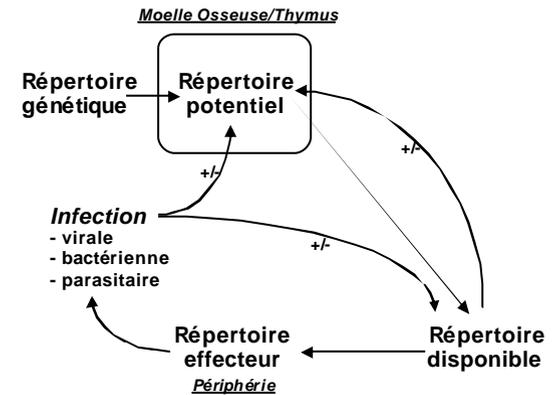
110

## Notions de répertoires (2)

- La diversité des récepteurs spécifiques de l'antigène du répertoire disponible de lymphocytes matures périphériques conditionne la capacité à répondre aux **antigènes du non-soi**.
- Cette diversité disponible est en fait façonnée, notamment pendant la différenciation lymphocytaire, par les **antigènes du soi**.

111

## Notions de répertoires (3)



112

## Réponse adéquate vs. inadéquate

Lors d'une infection par un micro-organisme, le système immunitaire peut rencontrer, en même temps, diverses molécules :

- Antigènes
- Mitogènes
- Superantigènes ou activités superantigènes

En réponse à ces molécules, il peut apparaître des réponses adéquates ou réponses inadéquates.

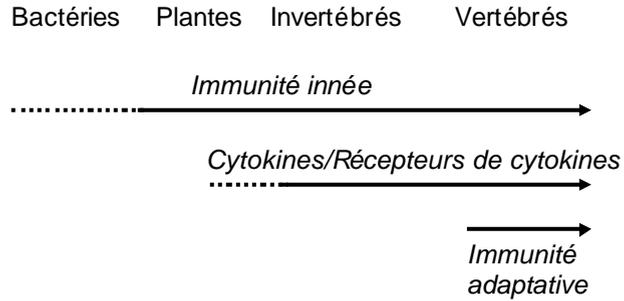
→ Les réponses inadéquates (« non-spécifiques ») peuvent brouiller ou masquer les réponses adéquates (« spécifiques »).

113

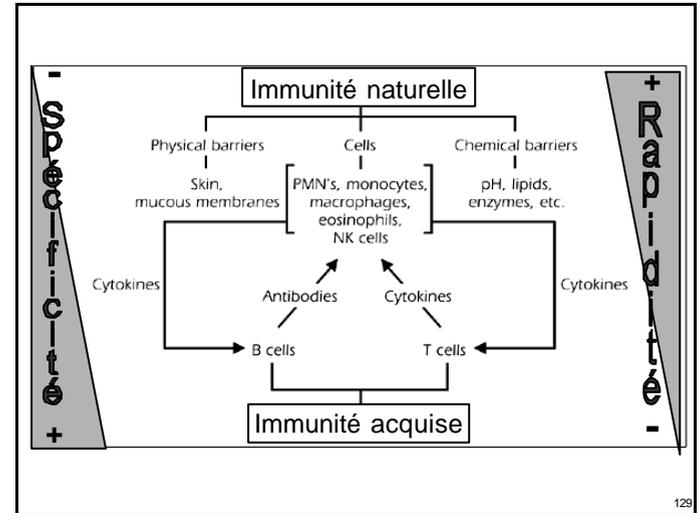
## Conclusion

127

## Évolution du système immunitaire



128



129