Introduction aux concepts fondamentaux de l'immunologie

Adrien Six (adrien.six@upmc.fr)
Université Pierre et Marie Curie février 2009

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

2

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

1ère vaccination par Edward Jenner (1749–1823)

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

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).

4

Émergence de l'immunologie

- À la fin du 19ème 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

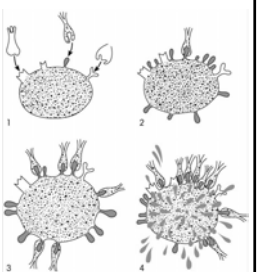
Théorie humorale de l'immunité

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

6

Théorie des chaînes latérales P.Erhlich (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 Erhlich 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

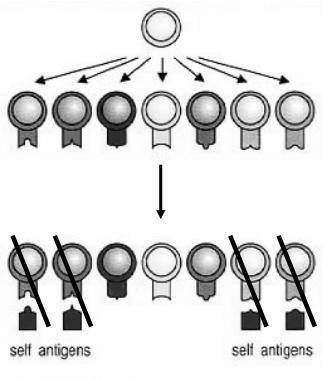
⇨ Retour aux théories sélectives (Burnet/Jerne)

8

Théorie de la sélection clonale (1)

Burnet (1899–1985)

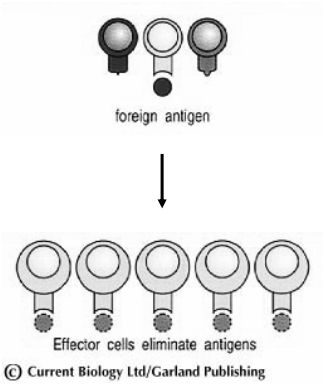
- Chaque lymphocyte exprime un type unique de récepteur spécifique d'antigène
- Les lymphocytes exprimant un récepteur dirigé contre un antigène du soi sont éliminés lors de la différenciation



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

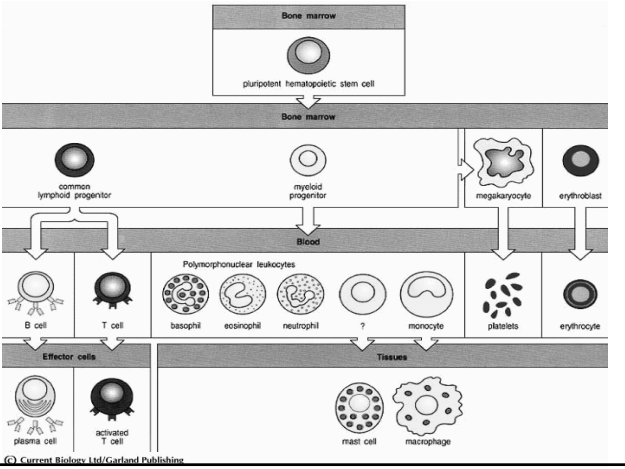
12

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

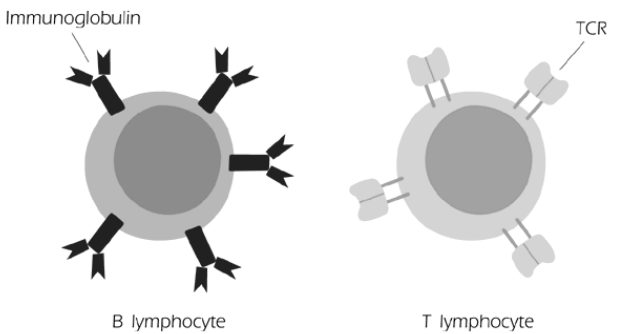
13

Le système hématopoïétique



14

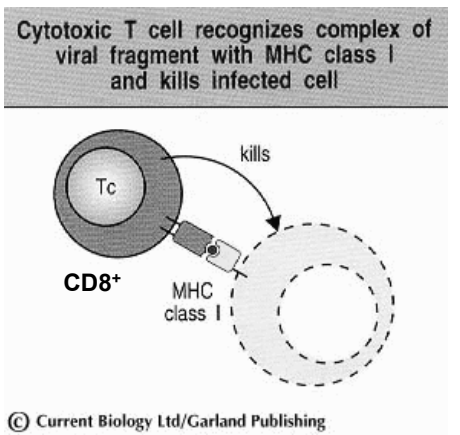
Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

15

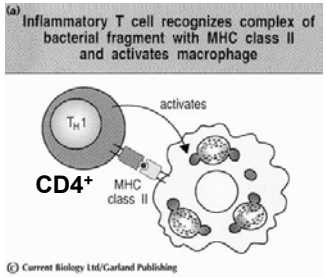
Lymphocytes T cytotoxiques

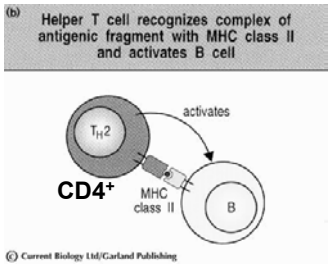


CD8⁺ / CMH I / Cytotoxique

16

Lymphocytes T inflammatoires et auxiliaires





CD4+ / CMH II / Auxiliaire

17

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-γ…)

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 (FcγRIII) → ADCC
- Production de cytokines (IFN-γ)

18

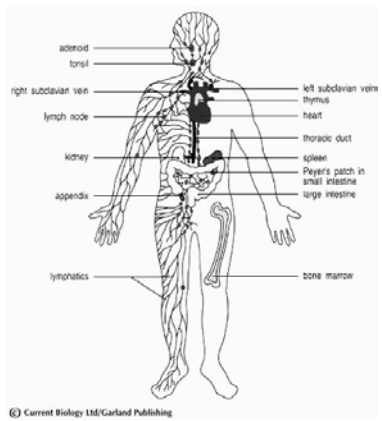
Autres composants cellulaires

Mastocytes et Basophiles
- Rôle dans la réponse inflammatoire et allergique
- Récepteur Fc des IgE (FcεRI) et de certaines IgG (FcγR).
- 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

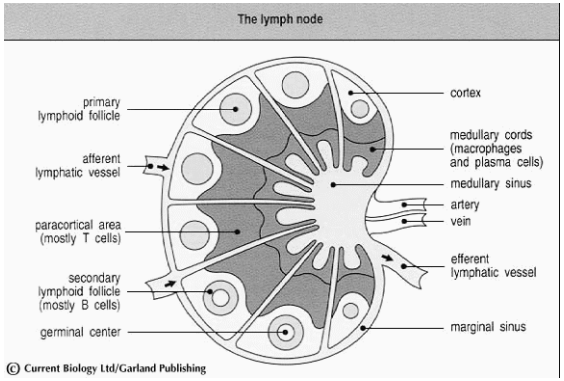
Différenciation: organes lymphoïdes centraux → moelle osseuse et thymus

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

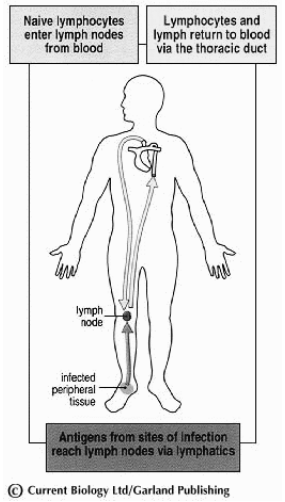
20

Organes lymphoïdes périphériques

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



21



Lymphocyte naïf

Antigène capturé et présenté dans les organes lymphoïdes

Lymphocyte effecteur

22

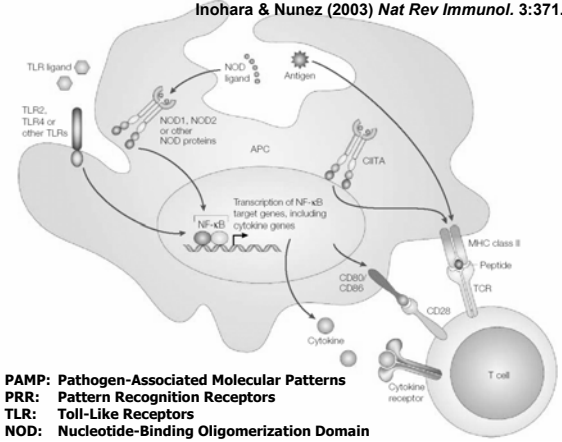
Composants moléculaires du système immunitaire

- 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

Récepteurs de l'immunité innée

Inohara & Nunez (2003) *Nat Rev Immunol.* 3:371.

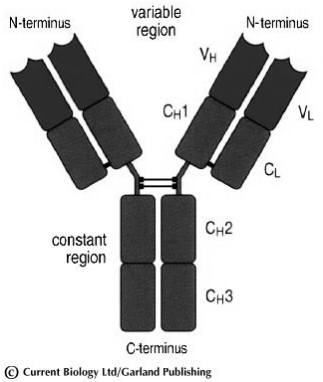


PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PRR: Pattern Recognition Receptors
TLR: Toll-Like Receptors
NOD: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain

24

La molécule anticorps

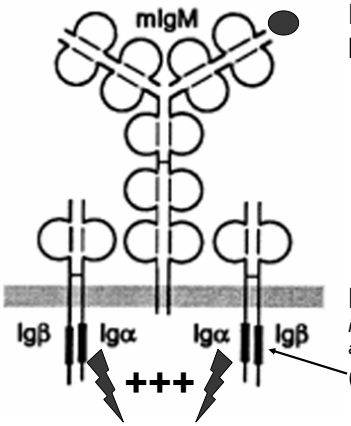
- La molécule anticorps ou immunoglobuline est composée de 2 chaînes lourdes (IgH) et 2 chaînes légères (Igκ ou Igλ)
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable
- La région variable porte le site de liaison à l'antigène



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

25

Transduction du signal BCR



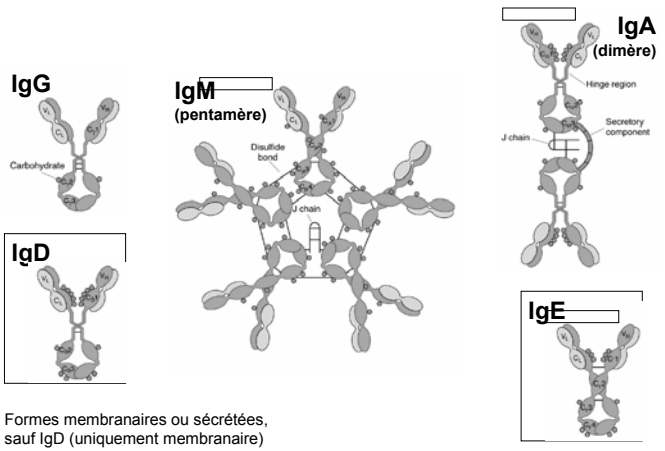
Reconnaissance de l'antigène par l'Ig

Transduction du signal par Igα/Igβ (CD79α/CD79β)

Motif ITAM:
immunoreceptor tyrosine-based activation motif
(D/E)XXYXXLX$_{(6–8)}$YXXL

27

Les classes d'immunoglobulines



Formes membranaires ou sécrétées, sauf IgD (uniquement membranaire)

28

Identification du récepteur T (TCR)

Supposé être un variant d'anticorps:
- Structure similaire
- Formes membranaires et solubles
- Sécrétion importante

→ Essai de purification de récepteur

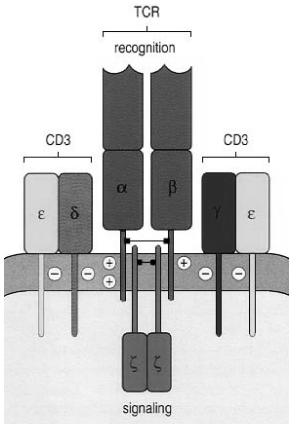
mais…

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

30

Le complexe TCR – CD3

- Hétérodimère de chaînes α et β (ou γ et δ)
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable
- Les régions variables portent le site de liaison au complexe peptide-CMH
- Le TCR est associé aux molécules de transduction du signal CD3 (ITAM)



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

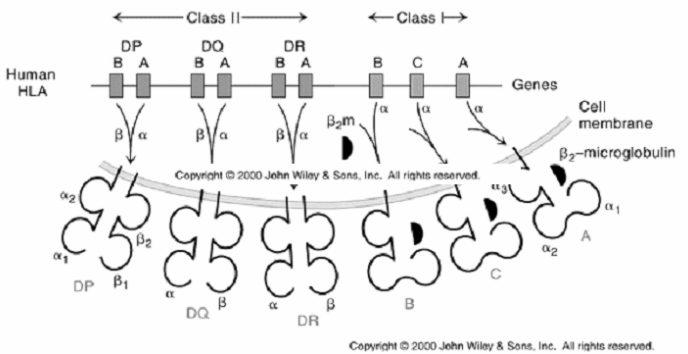
31

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, ¢ B (APC)
- Fort degré de polymorphisme
- Rôle dominant en transplantation → rejet de greffe

32

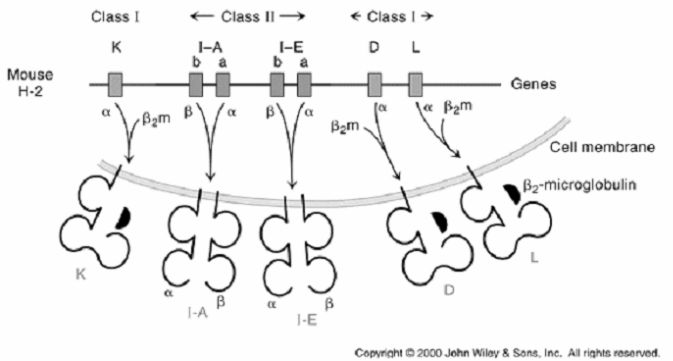
Le complexe HLA



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

33

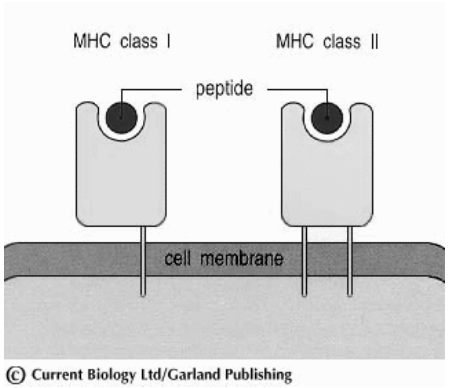
Le complexe H-2



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

34

La présentation antigénique



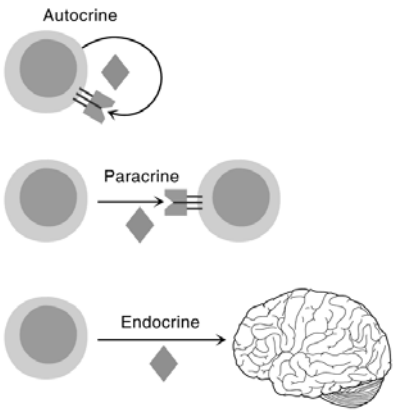
35

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

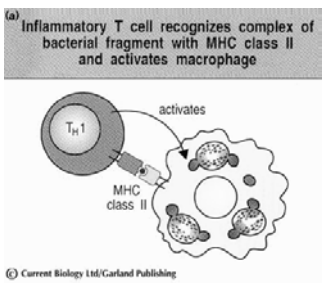


Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

37

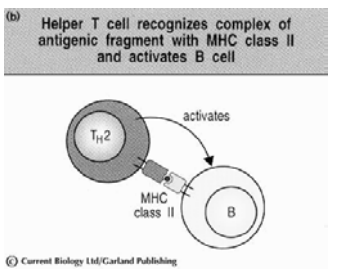
Le paradigme Th1/Th2

Th1: fonction inflammatoire



IFNγ, IL-2

Th2: fonction auxiliaire



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

38

Rôle dans la pathogenèse

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

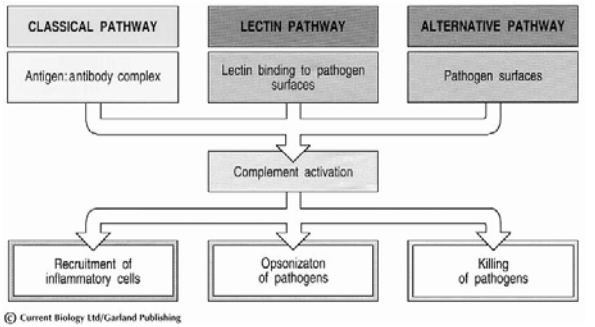
Souris C57BL/6 résistantes à l'infection

→ 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



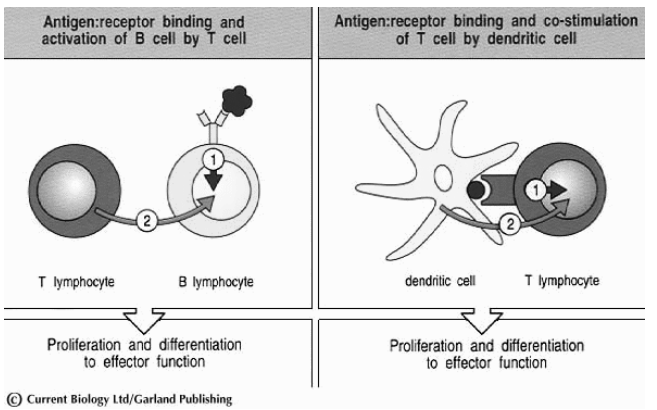
40

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

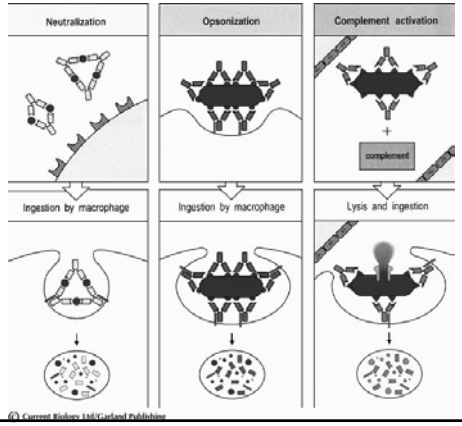
Coopération cellulaire et activation



→ *Rôle critique de l'environnement « cytokine »*

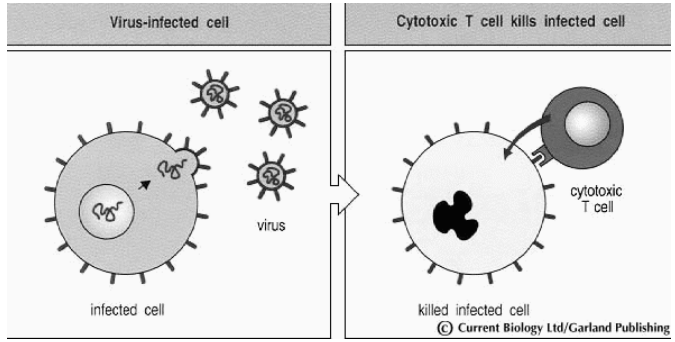
42

Les pathogènes extracellulaires sont éliminés par les anticorps



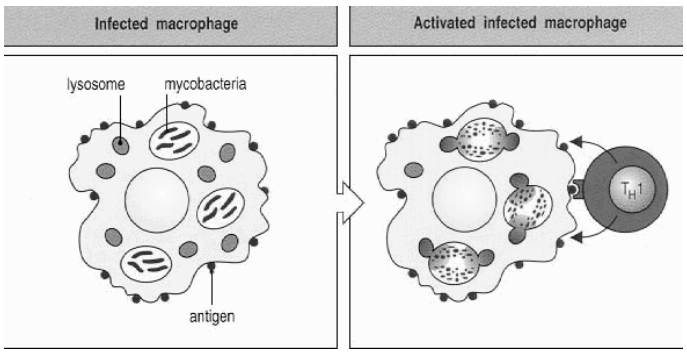
43

Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (1)



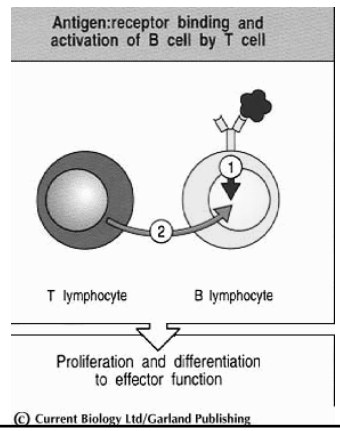
44

Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (2)



45

Lymphocytes T nécessaires pour activer la plupart des réponses B



2. **molécules accessoires**
   molécules d'adhésion
   cytokines

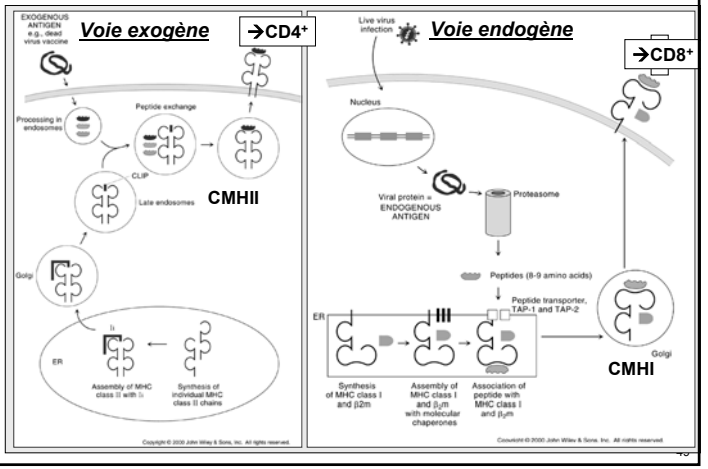
46

Reconnaissance par le TCR$\alpha\beta$

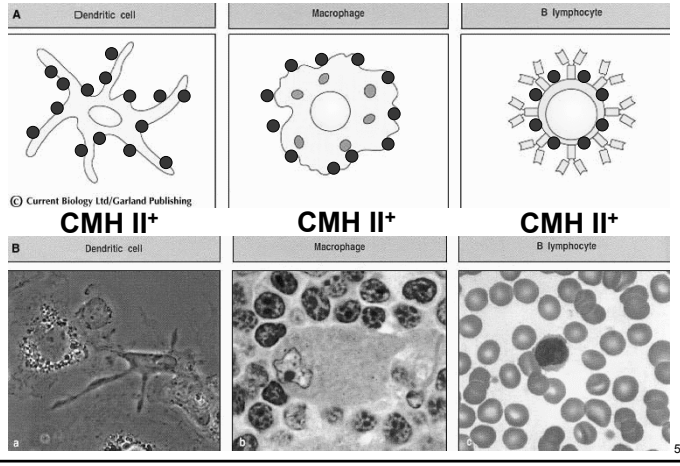
- A l'inverse des anticorps qui reconnaissent les protéines natives, le TCR reconnaît des petits *peptides*
  - produits de dégradation des protéines
  - présentés les molécules du MHC
- Pendant leur différenciation dans le thymus, les lymphocytes T sont "*éduqués*" pour reconnaître les molécules du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

47

La présentation antigénique



Cellules présentatrices spécialisées



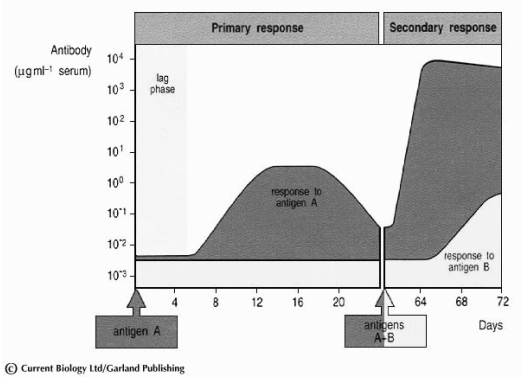
50

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

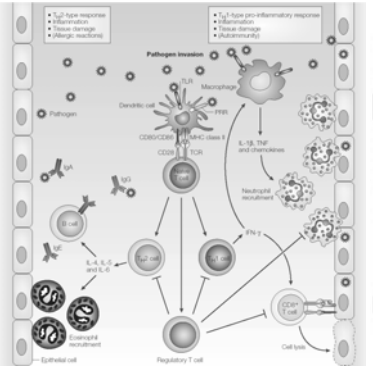
Mémoire immunologique



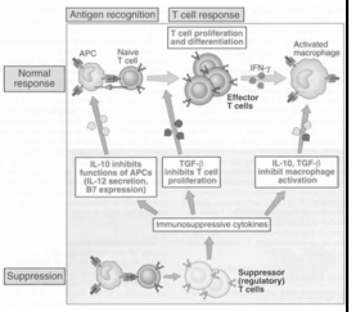
→ *Principe de la vaccination*

52

Les cellules T régulatrices

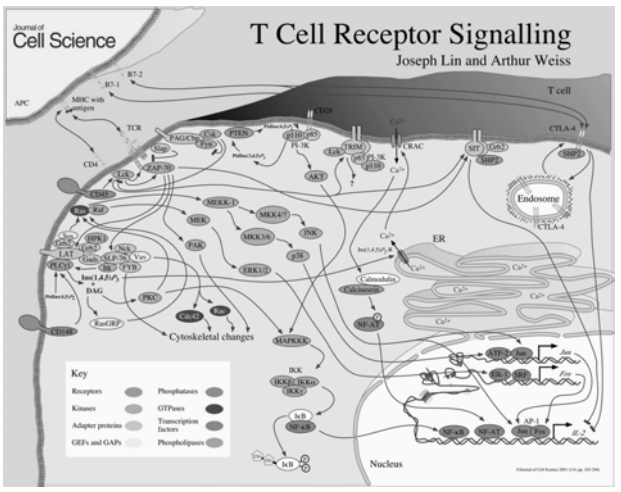


Mills (2004) *Nat. Rev. Immunol.* 4:841.



Abbas & Lichtman
Basic Immunology
© 2001 W.B. Saunders

53



54

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)

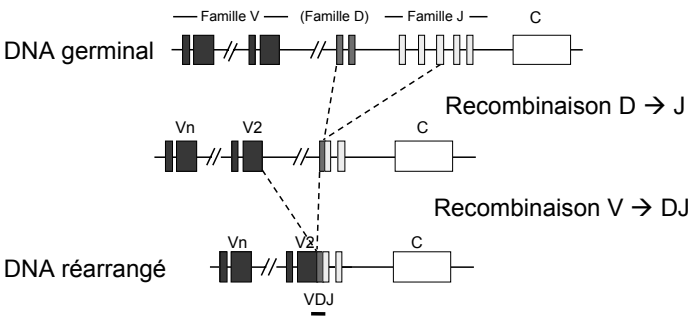
61

« 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



CDR3 = jonction V(D)J
→ Contact avec l'antigène (Ig)
→ Contact avec le complexe CMH/peptide (TCR)

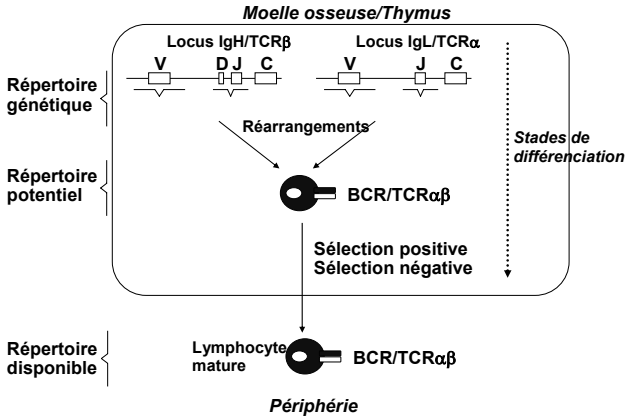
63

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)



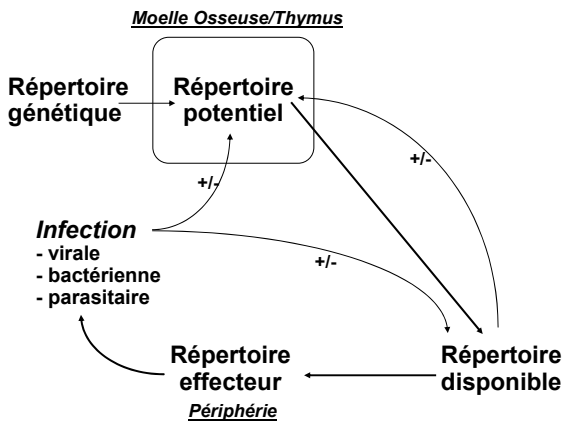
110

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

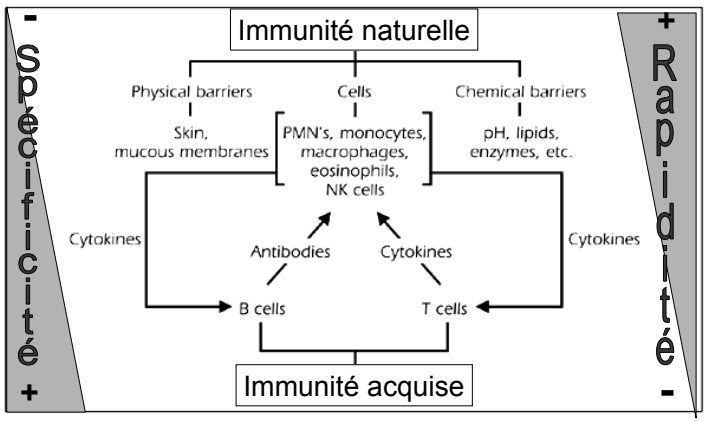
Bactéries Plantes Invertébrés Vertébrés

Immunité innée ..... →

Cytokines/Récepteurs de cytokines ..... →

→ *Immunité adaptative*

128



129