

UPMC BMC423 IF

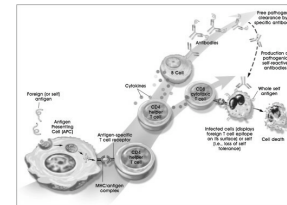
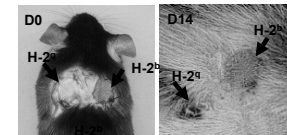
Tolérance Immunitaire: Mécanismes de tolérance périphérique



Bertrand Bellier
UPMC UMR7211
Immunology Immunopathology Immunotherapy
Pitié-Salpêtrière - Paris - France
bertrand.bellier@upmc.fr

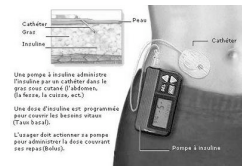
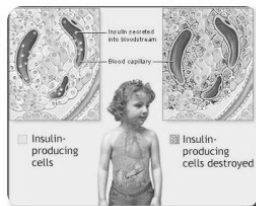
Tolérance immunitaire

- **Propriété essentielle du système immunitaire**
- **Assure la discrimination du soi / non-soi**
- **Tolérance naturelle**
 - La tolérance naturelle au soi a été acquise après des centaines de millions d'années d'évolution qui ont sélectionné des récepteurs permettant de différencier les produits microbiens ou les cellules infectées des produits du soi ...
- **Tolérance induite**
 - Induction d'une non-réactivité immunitaire contre le non-soi
 - Infections chroniques
 - Immunothérapies actives
- **Conséquences:**
 - Tolérance au soi
 - Réponse immunitaire et élimination des pathogènes
 - Rejet des greffes allogéniques
 - En cas de rupture de la tolérance : Maladies Auto Immunes



Rupture de Tolérance / Rejet du soi

- **Maladies auto-immunes:**
 - EX: les thyroïdites auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le diabète type 1, la maladie de Crohn, etc...



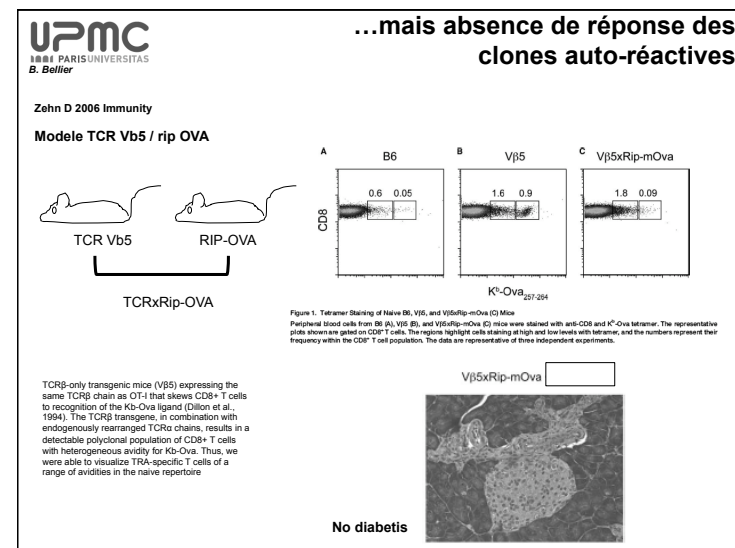
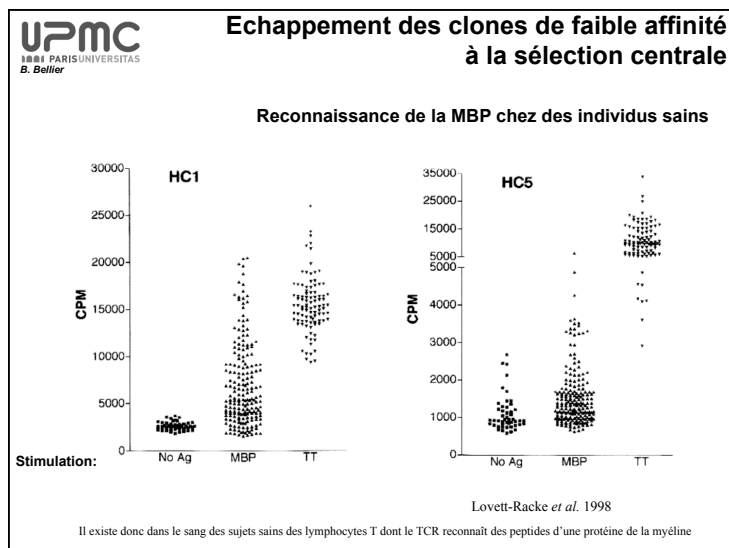
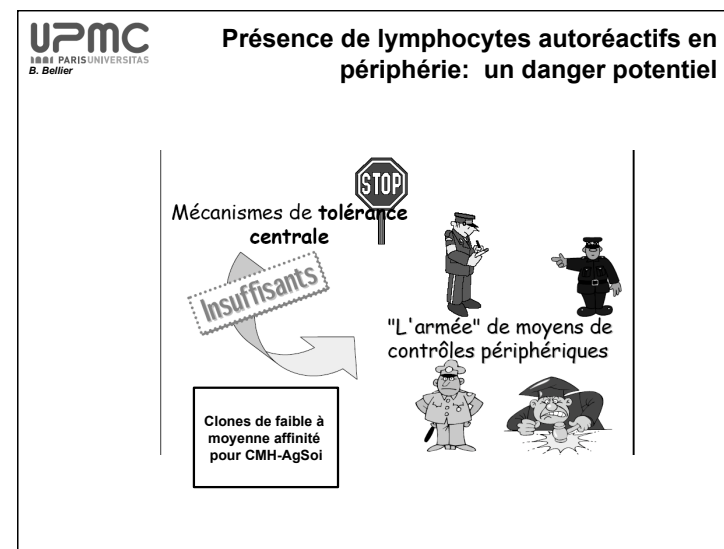
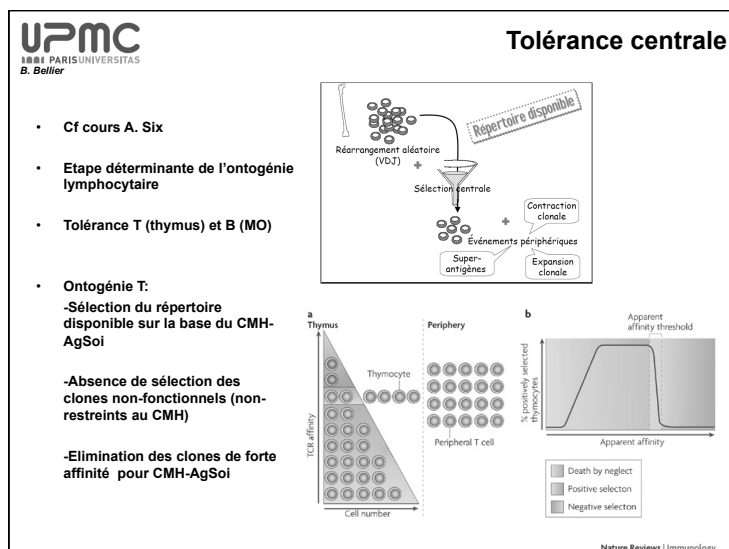
Tolérance immunitaire

Tolérance Centrale

SOI

Non-Soi

Tolérance Périphérique



UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

...contrôle en périphérie des clones auto-réactives

Etapes déterminantes au déclenchement des réponses:

1. Atteindre le tissu cible (Ag+)

2. Percevoir le signal

3. Proliférer et se différencier

4. Atteindre le tissu cible

R
E
P
O
N
S
E

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS-UNIVERSITAS
B. Bellier

contrôle en périphérie des clones auto-réactives

Etapes limitantes au déclenchement des réponses:

Atteindre le tissu cible :
Accès limité aux tissus

Percevoir le signal

Proliférer et se différencier

Atteindre le tissu cible

**R
E
P
O
N
S
E**

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Ignorance des Ag périphériques Accès limité aux tissus

Thymus

**CCR7+
CD62Lhi**

Spleen

Circulation

CCL21/19

Lymph node

B-cell follicle

HEV

Afferent lymph vessel

Efferent lymph vessel

Medullary sinus

Modulla

Thymic duct

Blood in

Blood out

Naïve T cell

Activation

Tethering and rolling

Adhesion

Interleukin (IL)1

ICAM1

ICAM2

ICAM3

ICAM4

ICAM5

ICAM6

ICAM7

ICAM8

ICAM9

ICAM10

ICAM11

ICAM12

ICAM13

ICAM14

ICAM15

ICAM16

ICAM17

ICAM18

ICAM19

ICAM20

ICAM21

ICAM22

ICAM23

ICAM24

ICAM25

ICAM26

ICAM27

ICAM28

ICAM29

ICAM30

ICAM31

ICAM32

ICAM33

ICAM34

ICAM35

ICAM36

ICAM37

ICAM38

ICAM39

ICAM40

ICAM41

ICAM42

ICAM43

ICAM44

ICAM45

ICAM46

ICAM47

ICAM48

ICAM49

ICAM50

ICAM51

ICAM52

ICAM53

ICAM54

ICAM55

ICAM56

ICAM57

ICAM58

ICAM59

ICAM60

ICAM61

ICAM62

ICAM63

ICAM64

ICAM65

ICAM66

ICAM67

ICAM68

ICAM69

ICAM70

ICAM71

ICAM72

ICAM73

ICAM74

ICAM75

ICAM76

ICAM77

ICAM78

ICAM79

ICAM80

ICAM81

ICAM82

ICAM83

ICAM84

ICAM85

ICAM86

ICAM87

ICAM88

ICAM89

ICAM90

ICAM91

ICAM92

ICAM93

ICAM94

ICAM95

ICAM96

ICAM97

ICAM98

ICAM99

ICAM100

ICAM101

ICAM102

ICAM103

ICAM104

ICAM105

ICAM106

ICAM107

ICAM108

ICAM109

ICAM110

ICAM111

ICAM112

ICAM113

ICAM114

ICAM115

ICAM116

ICAM117

ICAM118

ICAM119

ICAM120

ICAM121

ICAM122

ICAM123

ICAM124

ICAM125

ICAM126

ICAM127

ICAM128

ICAM129

ICAM130

ICAM131

ICAM132

ICAM133

ICAM134

ICAM135

ICAM136

ICAM137

ICAM138

ICAM139

ICAM140

ICAM141

ICAM142

ICAM143

ICAM144

ICAM145

ICAM146

ICAM147

ICAM148

ICAM149

ICAM150

ICAM151

ICAM152

ICAM153

ICAM154

ICAM155

ICAM156

ICAM157

ICAM158

ICAM159

ICAM160

ICAM161

ICAM162

ICAM163

ICAM164

ICAM165

ICAM166

ICAM167

ICAM168

ICAM169

ICAM170

ICAM171

ICAM172

ICAM173

ICAM174

ICAM175

ICAM176

ICAM177

ICAM178

ICAM179

ICAM180

ICAM181

ICAM182

ICAM183

ICAM184

ICAM185

ICAM186

ICAM187

ICAM188

ICAM189

ICAM190

ICAM191

ICAM192

ICAM193

ICAM194

ICAM195

ICAM196

ICAM197

ICAM198

ICAM199

ICAM200

ICAM201

ICAM202

ICAM203

ICAM204

ICAM205

ICAM206

ICAM207

ICAM208

ICAM209

ICAM210

ICAM211

ICAM212

ICAM213

ICAM214

ICAM215

ICAM216

ICAM217

ICAM218

ICAM219

ICAM220

ICAM221

ICAM222

ICAM223

ICAM224

ICAM225

ICAM226

ICAM227

ICAM228

ICAM229

ICAM230

ICAM231

ICAM232

ICAM233

ICAM234

ICAM235

ICAM236

ICAM237

ICAM238

ICAM239

ICAM240

ICAM241

ICAM242

ICAM243

ICAM244

ICAM245

ICAM246

ICAM247

ICAM248

ICAM249

<

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS-UNIVERSITÉS
B. Bellier

Ignorance des Ag périphériques Accès limité aux tissus

Maintenance of Peripheral Tolerance through Controlled Tissue Homing of Antigen-Specific T Cells in K14-mOVA Mice

Teresa Bianchi, Laura B. PinCUS, Marc-André Wurbel,
Benjamin E. Rich, Thomas S. Kappeler, Robert C.
Fuhlbrigge and Marianne Boes

J. Immunol., 2009;182:4665-4674

K14-OVA
vs WT
(Thy1.2+)

Naïf CD8+ OT-1+
(TCR OVA) Thy1.1+

We generated new transgenic mice expressing a membrane-bound form of OVA in skin under the human keratin 14 (K14) promoter (K14-mOVA mice). In contrast to other transgenic mice expressing similar self-Ags in skin, adoptive transfer of Ag-specific T cells does not induce inflammatory skin disease in new K14-mOVA mice. Additional inflammatory signal, here induced by tape stripping, is required in K14-mOVA mice to induce T cell migration to skin and development of inflammatory skin disease.

A

EARS

WT K14-mOVA

Thy1.1

CD8

< 0.1 < 0.1

B

K14-mOVA untreated K14-mOVA tape stripping

Thy1.1

CD8

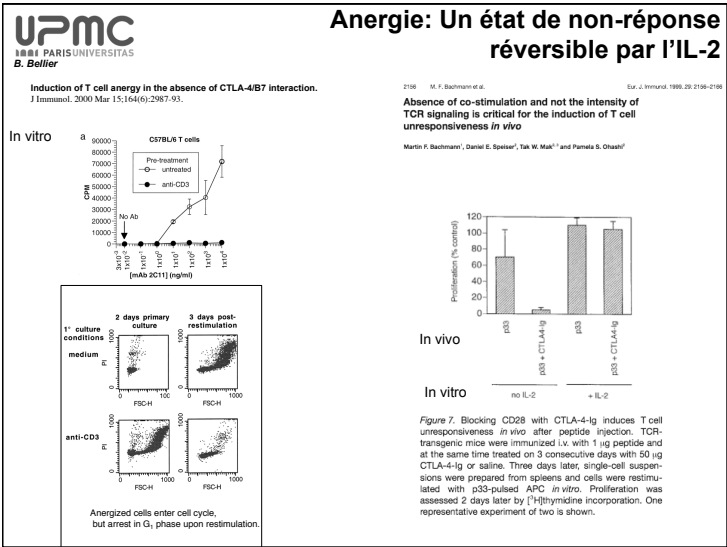
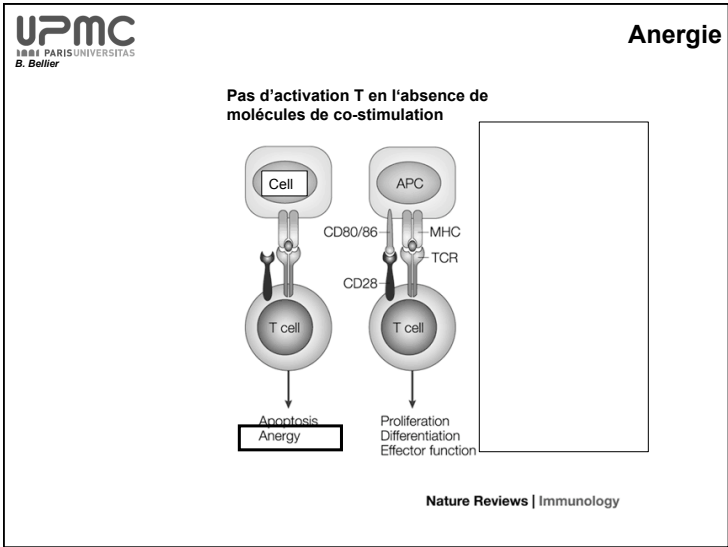
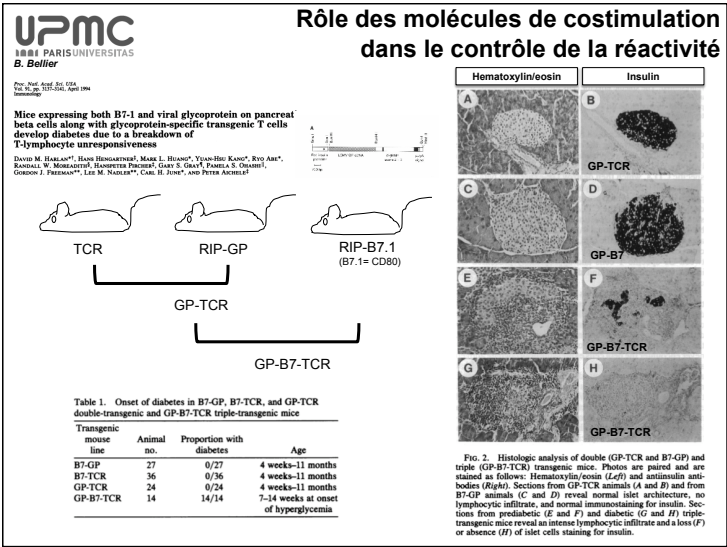
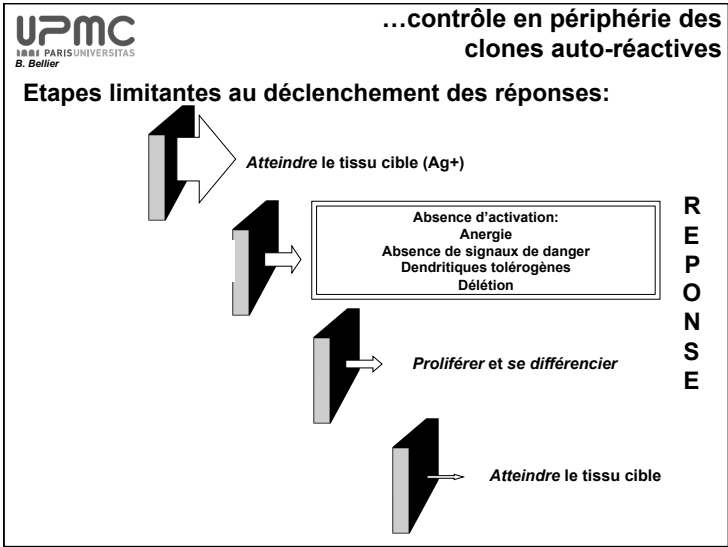
1.4 3.9

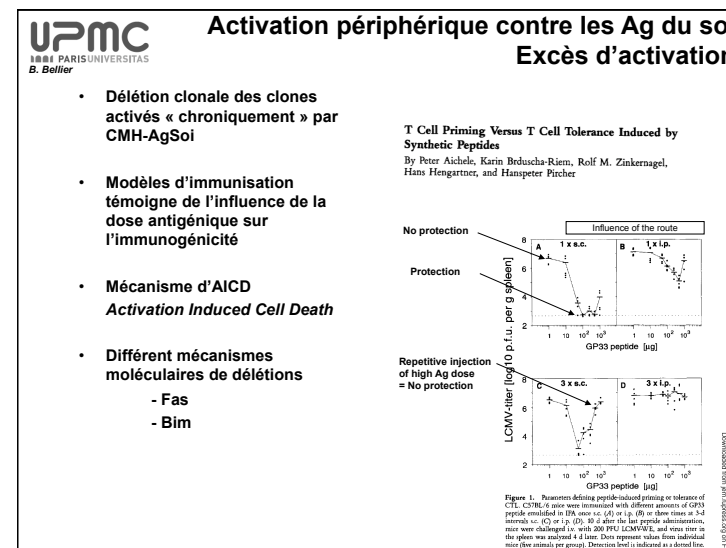
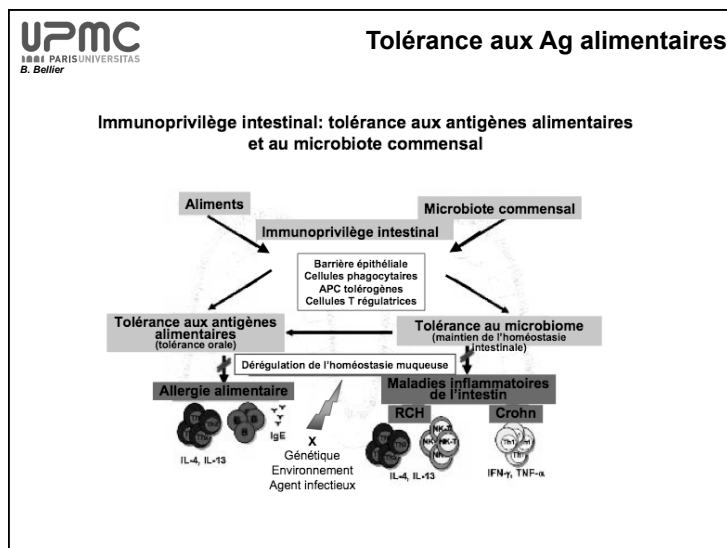
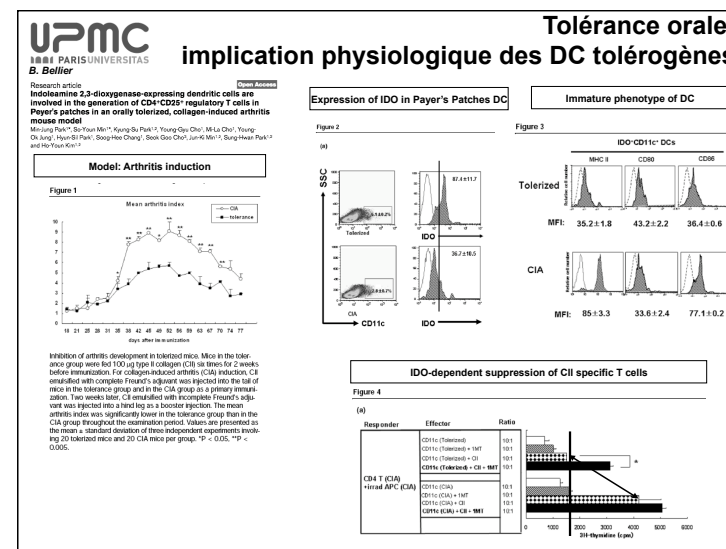
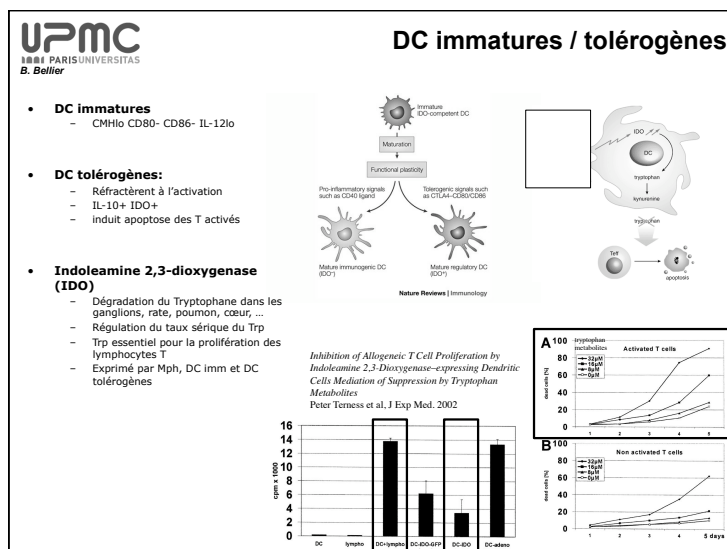
C

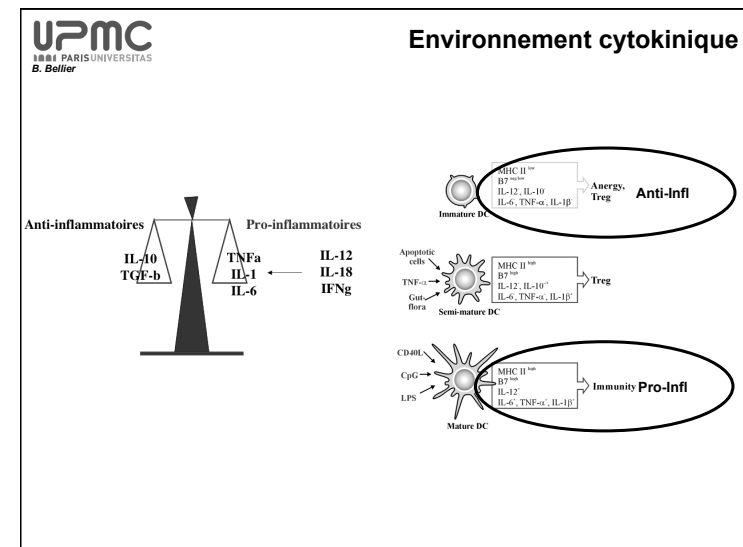
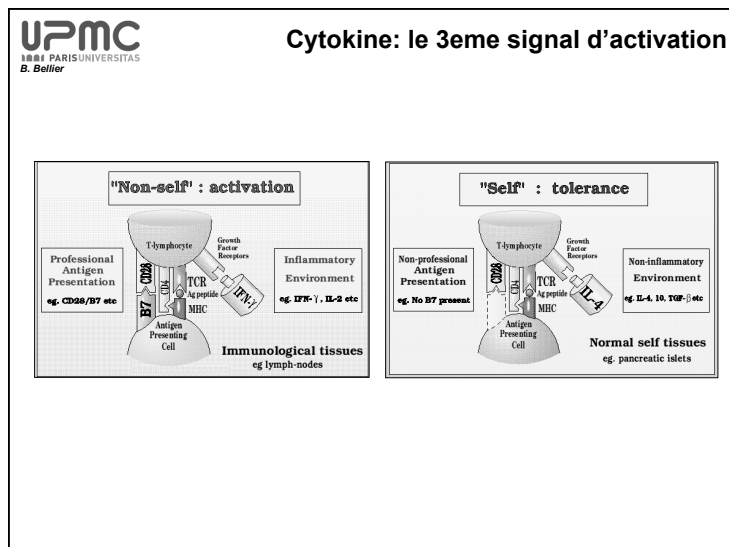
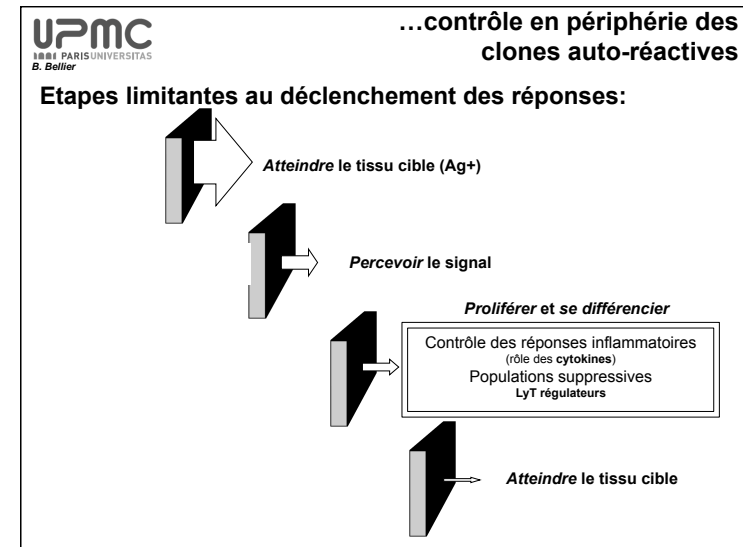
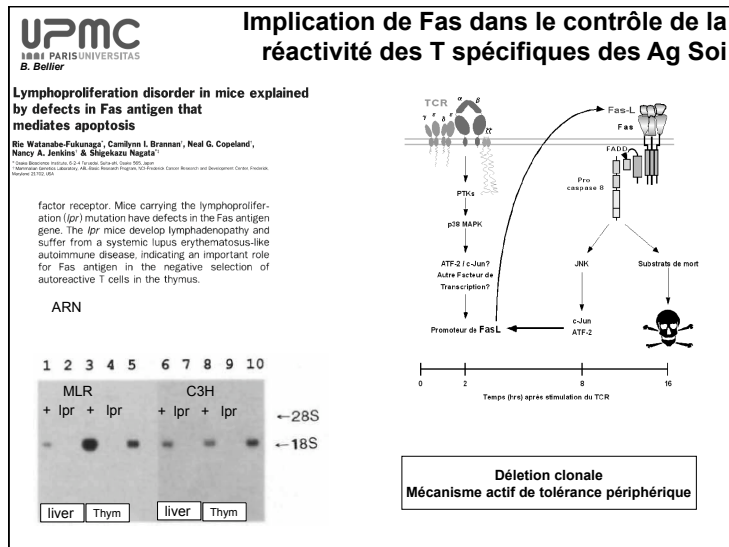
untreated tape stripping

WT

K14-mOVA







UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Tolérance et cytokines

Patients with inflammatory bowel disease may have a transforming growth factor- β , Interleukin (IL)-2, or IL-10-deficient state induced by intrinsic neutralizing antibodies: C. Ebert, Clin Exp Immunol. 2009

Autoimmunity
-IL-10-knockout mice develop an autoimmune colitis spontaneously, and TGF- β -knockout mice that develop a more extensive, multifocal autoimmunity

Default of IL-10 production in AID patients:
Colitis, Crohn disease: presence of cytokine-specific neutralizing Ab (Fig 1)
Serum samples (1:200 dilution) from patients with ulcerative colitis or Crohn's disease or from normal individuals were tested by enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies recognizing (a) transforming growth factor- β , (b) interleukin (IL)-2, (c) IL-10 or (d) IL-4.

-IL-10 inhibits colitis induction in mice (Fig. 2)

-IL-4: Systemic injection of IL-4, gene therapy with IL-4 and transgene expression of IL-4 in β cells of the islets of Langerhans each prevent the onset of diabetes in NOD mice

Mucosal tolerance
Tolerance to ubiquitous environmental antigens : high frequency of TGF- β + cells (Th3) that have suppressive functions

Figure 1: Bar graphs showing the percentage of neutralizing antibodies against TGF- β , IL-2, IL-10, and IL-4 in patients with ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), and normal individuals. IL-10 and IL-4 show significantly higher neutralization in UC and CD patients compared to normal individuals.

Figure 2: Line graph showing the percentage of colitis in mice over 10 weeks post-transfer. IL-10 transgenic mice show significantly lower colitis induction compared to control mice.

Figure 3: Bar graph showing the percentage of CD4+CD45RO+ cells in IL-10 transgenic mice and control mice. IL-10 transgenic mice show a higher percentage of CD4+CD45RO+ cells.

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Cytokines anti-inflammatoires

IL-10, TGF β

- Production**
 - IL-10: Mono, Macro, LyB, LyT Tr1
 - TGF β : tout type cellulaire, Th3
- Cytokines anti-Th1:**
 - >> Déviation immunitaire
- Actions:**
 - Inhibition de production des cytokines pro-inflammatoires
 - Inhibition activité microbienne du Macro, PN neutro
 - Induit baisse d'expression MHC II et B7, ICAM-1
- Génération de Lymphocytes suppresseurs:**
 - Treg induits: Tr1
 - Th3

Diagram illustrating the production and action of IL-10 and TGF β . IL-10 is produced by Th0, Th1, and Th2 cells. TGF β is produced by Th0, Th1, and Th2 cells. IL-10 and TGF β inhibit the production of pro-inflammatory cytokines and inhibit the activity of macrophages and neutrophils. IL-10 and TGF β induce the generation of suppressor lymphocytes (Tr1 and Th3).

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Lymphocytes T suppresseurs

	Th1	Th2	Th3	Tr1	Treg naturels
Interferon gamma	+++	-	+/	+	+/
IL-4	-	+++	+/	-	+/
TGF- β	+	+/	+++	++	+/
IL-10	-	++	+/	+++	+/
Growth	IL-2	IL-2/IL-4	IL-4/TGF- β	IL-10, IL-15	IL-2++
B helper	IgG2a	IgG1/IgE	IgA	Th1 ou 2	Th1 ou 2
Suppression	Th2	Th1	Th1 ou 2	+/ (IL-15)	IL-2
Proliferation	+++	++	+	+/	+++
Affinity for self	+/	+/	+	+/	+++

Natural regulatory T cells
Treg (CD4+CD25+FOXP3+)

Inducible regulatory T cells
Treg (CD4+CD25+FOXP3+)

Treg naturels
CD4+CD25+FOXP3+

Th3
sous-groupe de lymphocytes TCD4+ qui sécrètent du TGF- β (ainsi que de l'IL-4 et de l'IL-10), favorisent la sécrétion d'IgA par les plasmocytes, régulent à la baisse les Th1 et les Th2. Leur maturation dépend de la présence de TGF- β , d'IL-4, d'IL-10 et du blocage de l'IL-12, ainsi que de l'expression à leur surface de CD68 et de CTLA-4. Ces clones Th3 émergent surtout après pénétration de l'antigène par voie orale. Leurs cibles ne sont pas les T effecteurs mais plutôt les cellules présentatrices en contact avec ces derniers, la libération de TGF- β induisant un mécanisme de suppression paracrine sur celles-ci.

Tr1
La production de taux élevés d'IL-10 supprime la réponse immunitaire par contacts cellulaires directs et/ou par sécrétion de cytokines. faible capacité à proliférer (du fait des hautes concentrations d'IL-10). se différencient après contacts avec des cellules présentatrices synthétisant de grandes quantités d'IL-10. Cette situation est surtout rencontrée lorsque la cellule dendritique est encore assez « naïve », que l'antigène est en faible concentration, et que les contacts entre cellule présentatrice et lymphocyte TCD4+ sont répétés.

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

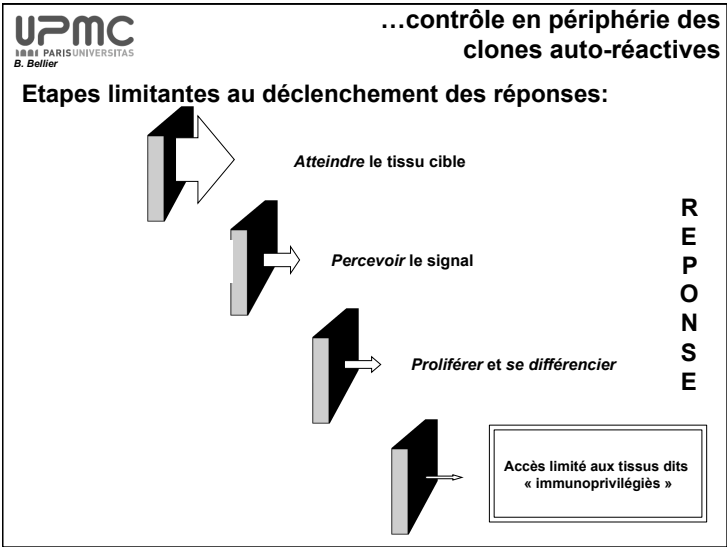
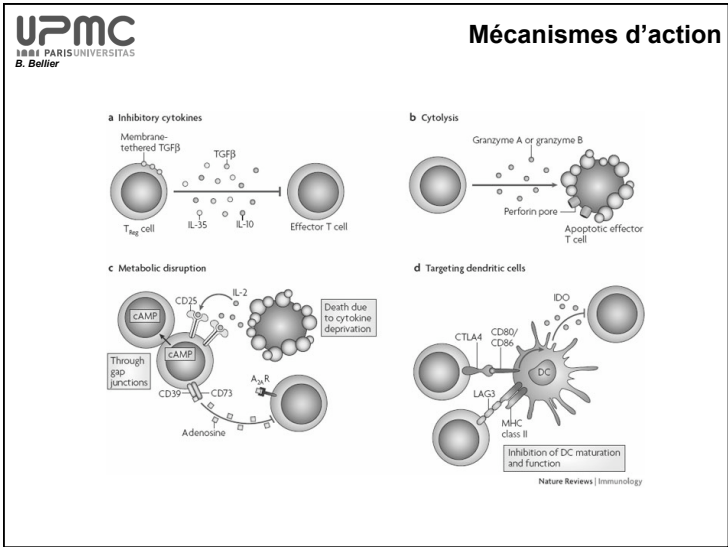
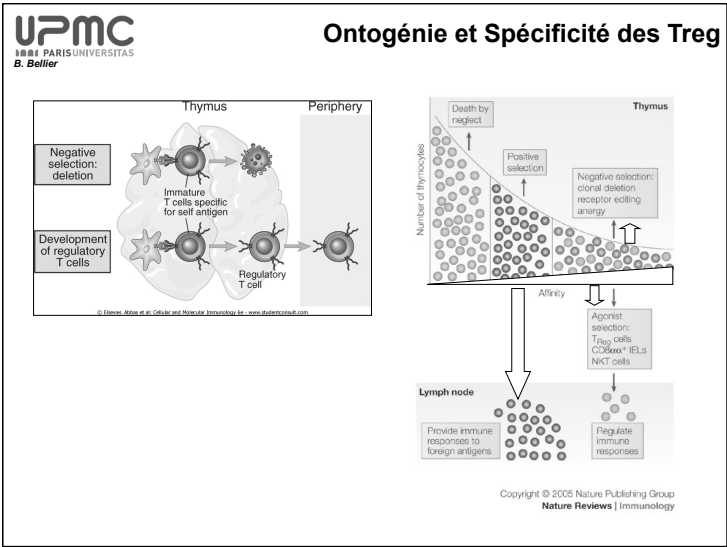
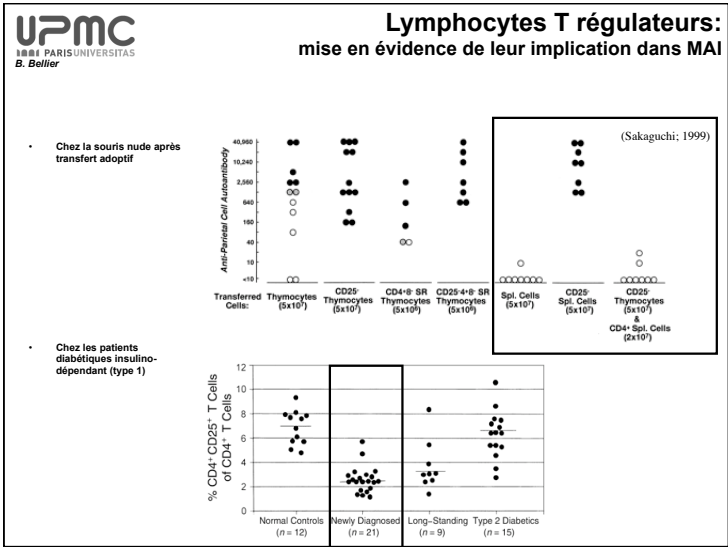
Lymphocytes T régulateurs

CD4+ CD25+

- Ly T régulateurs:**
 - (re)découverts par Sakaguchi
 - Rôle dans maintien de la tolérance périphérique
 - Prévient l'apparition des MAI
- Phénotype:**
 - CD4+ CD25+
 - Foxp3+
- 5-10% des T périphériques
- Cellules anergiques, dépendantes de l'IL-2 et de CD28 pour leur survie
- Action suppressive de proximité
 - Contact-dépendant
- Rôle multiple
- Suppression des réponses
 - auto-immunes
 - anti-tumorales
 - allogéniques
 - anti-infectieuses

Flow cytometry plots showing CD4 vs CD25 expression in Treg cells. The top plot shows a high percentage of CD4+CD25+ cells. The bottom plot shows a high percentage of CD4+CD25+ cells.

Diagram illustrating the role of Treg cells in maintaining peripheral tolerance. Treg cells suppress the activity of effector T cells, preventing the development of autoimmune diseases (MAI). Treg cells are also involved in the suppression of tumor immunity and chronic infection.



UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Tissus « immunoprivilégiés »

- **Accès limité de certains tissus aux lymphocytes T activés et potentiellement autoréactifs**
- **FasL+**
 - Œil, cerveau (astrocytes), testicules, l'utérus et le placenta (Rôle dans la tolérance du fœtus)

Les anomalies de l'apoptose lymphocytaire induite par Fas peuvent favoriser l'irruption de cellules immunitaires dans des sanctuaires immunoprivilégiés

Infiltration lymphocytaire en réponse à une inoculation virale dans la chambre antérieure

WT

Oeil

FasL^{-/-}

Ferguson et al. 1997

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Conclusion

Mécanismes à l'origine de la tolérance

Tolérance centrale	Tolérance périphérique
Central tolerance: Lymphoid precursor cells enter the thymus/bone marrow, recognize self-antigen, undergo apoptosis (deletion), change in receptors (receptor editing), and develop into regulatory T lymphocytes (CD4+ T cells only).	Peripheral tolerance: a. Ignorance of autoantigen. b. Autoantigen in immune-privileged site. c. T cell is deleted (by apoptosis). d. T cell is made anergic. e. T cell becomes a (tolerogenic) Th2 cell. f. T cell is suppressed by a regulatory T cell.

Mechanisms that prevent potentially autoreactive T cells from reacting inappropriately to autoantigens

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2000 Cambridge University Press

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

conclusion

Mécanismes passifs

Mécanismes actifs

Ignorance

Privilege

Tolérance dominante

Anergie

Deletion

Absence d'activation suite à la reconnaissance des Ag du soi

Accès interdit à certains tissus

Suppression des fonctions effectrices des cellules auto-réactives

Mise en place d'un état de non réponse des cellules autoréactives

†

Mort Cellulaire Programmée

TOLÉRANCE CENTRALE

TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Importance de la tolérance T pour maintenir la tolérance B

B cells need T cell "help" to make high affinity antibody

Non-self Ag

Self Ag

