

Introduction aux concepts fondamentaux de l'immunologie

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

IF-Intro
février 2010

IF2010 BMC423 IF-Intro

1

Bases de la réponse immunitaire

1. Introduction
2. Composants cellulaires et moléculaires
3. Concepts fondamentaux

IF2010 BMC423 IF-Intro

2

Bases de la réponse immunitaire

1. *Introduction*
2. Composants cellulaires et moléculaires
3. Concepts fondamentaux

IF2010 BMC423 IF-Intro

3

1^{ère} 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

IF2010 BMC423 IF-Intro

4

Émergence de l'immunologie

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

IF2010 BMC423 IF-Intro

5

Théorie humorale de l'immunité

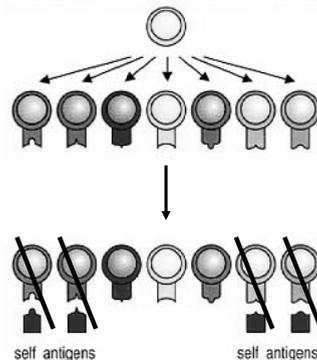
- La réponse immunitaire acquise est le résultat des anticorps sécrétés qui neutralisent les microorganismes
- Ces anticorps spécifiques peuvent être induits contre un vaste (infini?) ensemble d'antigènes

IF2010 BMC423 IF-Intro

6

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

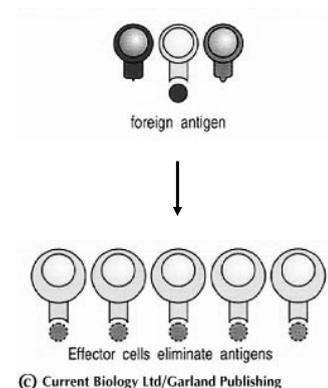


IF2010 BMC423 IF-Intro

7

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 donnent des récepteurs de même spécificité



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

IF2010 BMC423 IF-Intro

8

Bases de la réponse immunitaire

1. Historique
2. *Composants cellulaires et moléculaires*
3. Concepts fondamentaux

IF2010 BMC423 IF-Intro

9

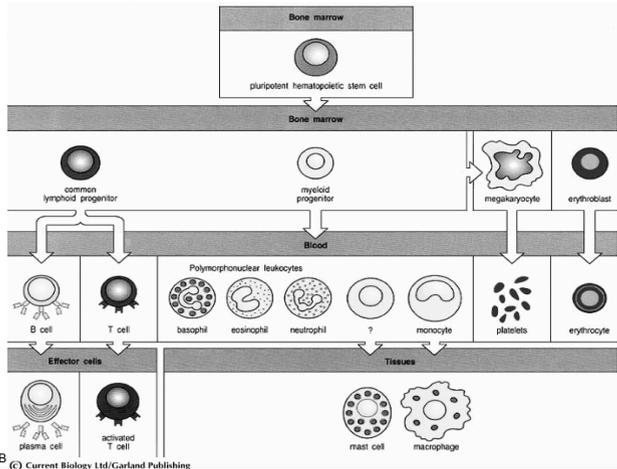
Composants cellulaires du système immunitaire

- 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

IF2010 BMC423 IF-Intro

10

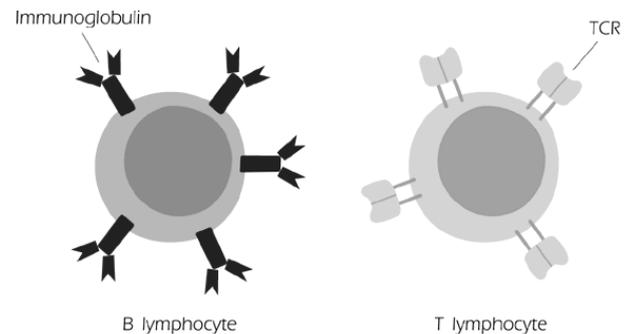
Le système hématopoïétique



IF2010 B (C) Current Biology Ltd./Garland Publishing

11

Les lymphocytes B et T



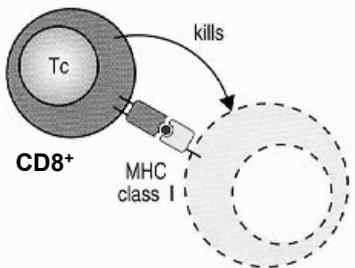
→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

IF2010 BMC423 IF-Intro

12

Lymphocytes T cytotoxiques

Cytotoxic T cell recognizes complex of viral fragment with MHC class I and kills infected cell



CD8⁺
/
CMH I
/
Cytotoxique

© Current Biology Ltd/Garland Publishing
IF2010 BMC423 IF-Intro 13

Lymphocytes T inflammatoires et auxiliaires

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

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



CD4⁺ / CMH II / Auxiliaire

© Current Biology Ltd/Garland Publishing
IF2010 BMC423 IF-Intro 14

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 (Fc γ RIII) \rightarrow ADCC
- Production de cytokines (IFN- γ)

IF2010 BMC423 IF-Intro 15

Autres composants cellulaires

Mastocytes et Basophiles

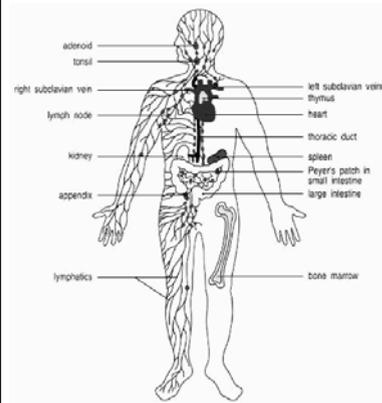
- Rôle dans la réponse inflammatoire et allergique
- Récepteur Fc des IgE (Fc ϵ R1) et de certaines IgG (Fc γ R).
- Médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine...)
- Production de cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, TNF...)

Granulocytes

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

IF2010 BMC423 IF-Intro 16

Maturation des lymphocytes



Origine: moelle osseuse

Différenciation: organes lymphoïdes centraux → moelle osseuse et thymus

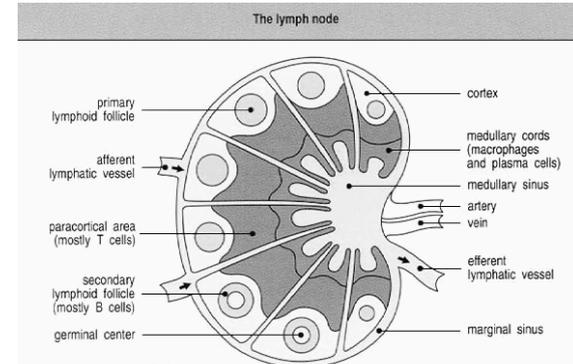
Fonction dans les organes lymphoïdes périphériques: rate, ganglions lymphatiques, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

© Current Biology Ltd/Garland Publishing
IF2010 BMC423 IF-Intro

17

Organes lymphoïdes périphériques

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



IF2010 BMC. © Current Biology Ltd/Garland Publishing

18

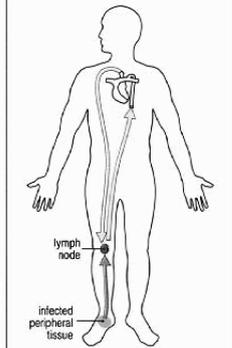
Naive lymphocytes enter lymph nodes from blood

Lymphocytes and lymph return to blood via the thoracic duct

Lymphocyte naïf

Antigène capturé et présenté dans les organes lymphoïdes

Lymphocyte effecteur



Antigens from sites of infection reach lymph nodes via lymphatics

© Current Biology Ltd/Garland Publishing
IF2010 BMC423 IF-Intro

19

Composants moléculaires du système immunitaire

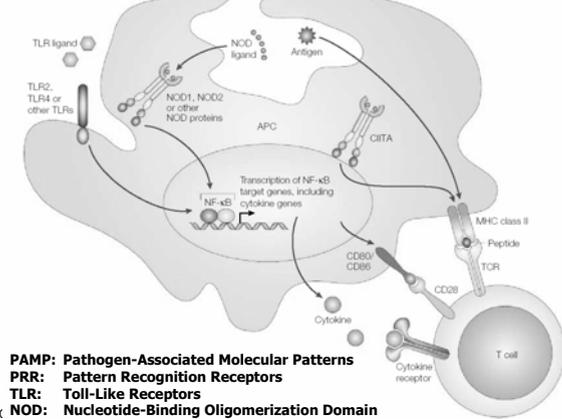
- Récepteurs de l'immunité innée (TLR et NOD)
- Récepteurs de l'immunité adaptatif (Ig et TCR)
- Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH I et II)
- Système du complément
- Cytokines, Chimiokines
- Molécules d'adhésion, de costimulation
- Transduction du signal, facteurs de transcription

IF2010 BMC423 IF-Intro

20

Récepteurs de l'immunité innée

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

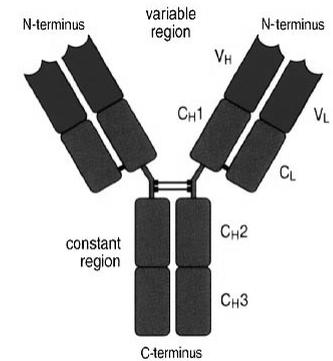


IF2010 BMC

21

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

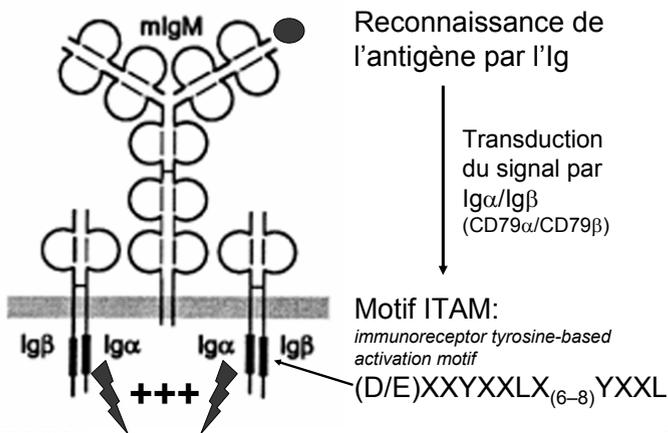


© Current Biology Ltd/Garland Publishing

IF2010 BMC423 IF-Intro

22

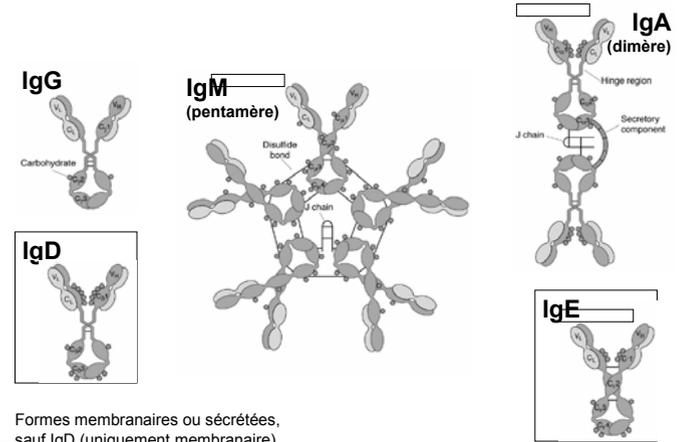
Transduction du signal BCR



IF2010 BMC423 IF-Intro

23

Les classes d'immunoglobulines



IF2010 BMC423 IF-Intro

24

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...

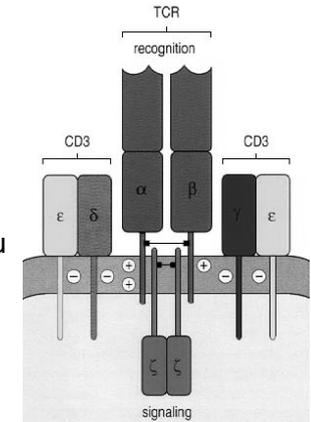
Anticorps monoclonaux contre le TCR
montre une expression membranaire
exclusive et faible (1983)

IF2010 BMC423 IF-Intro

25

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)



IF2010 BMC423 IF-Intro

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

26

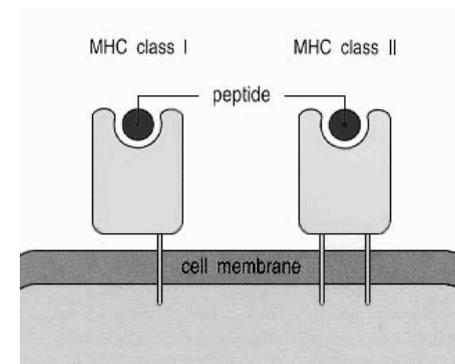
Complexe majeur d'histocompatibilité

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

IF2010 BMC423 IF-Intro

27

La présentation antigénique



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

IF2010 BMC423 IF-Intro

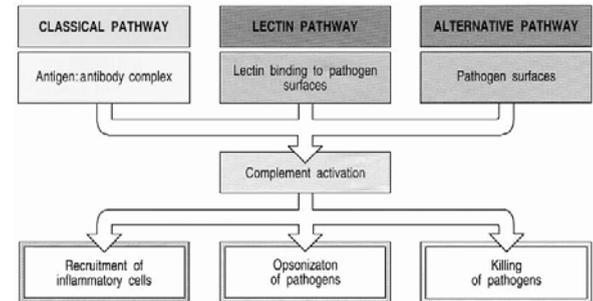
28

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)

Le système du complément

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



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

1. Fonction reconnaissance réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction effectrice

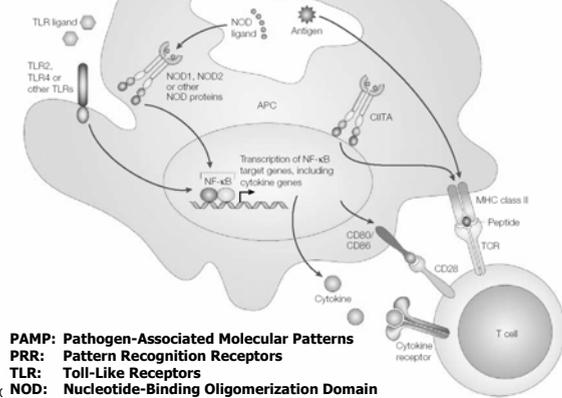
- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

Récepteurs de l'immunité innée

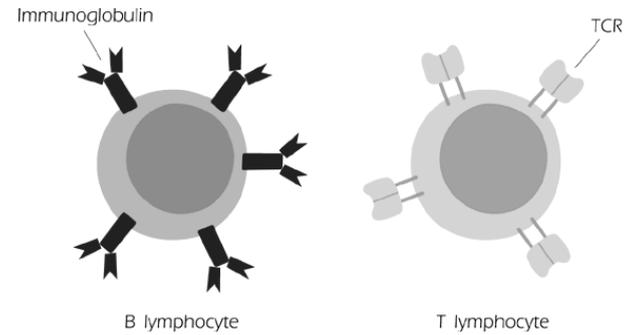
Inohara & Nunez (2003) *Nat Rev Immunol.* 3:371.



IF2010 BMC

33

Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

IF2010 BMC423 IF-Intro

34

Reconnaissances non classiques

- Présentation par les molécules de CMH non classiques
- Cellules NK et NKT
- Cellules TCR $\gamma\delta$

IF2010 BMC423 IF-Intro

35

1. Fonction
reconnaissance
réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

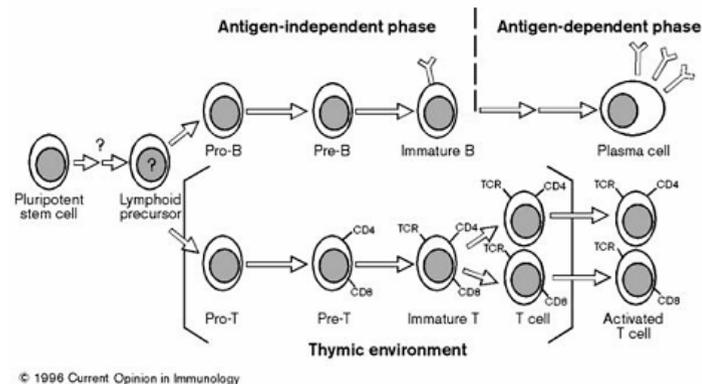
IF2010 BMC423 IF-Intro

36

Stades de différenciation

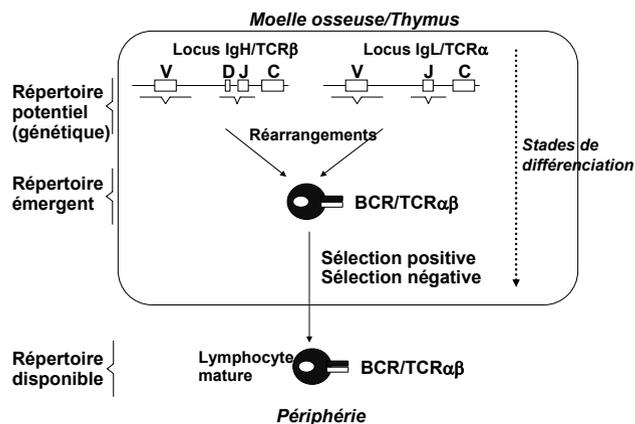
- Les lymphocytes se différencient dans la moelle osseuse (B) et dans le thymus (T)
 - Les différentes populations identifiées correspondent à des stades de différenciation des lymphocytes
 - Chaque stade peut-être critique pour :
 - les réarrangements du TCR/Ig
 - la restriction par le CMH (pour le TCR)
 - la sélection positive ou négative
- notion de *points de contrôle (checkpoint)*

Parallèle différenciations B et T

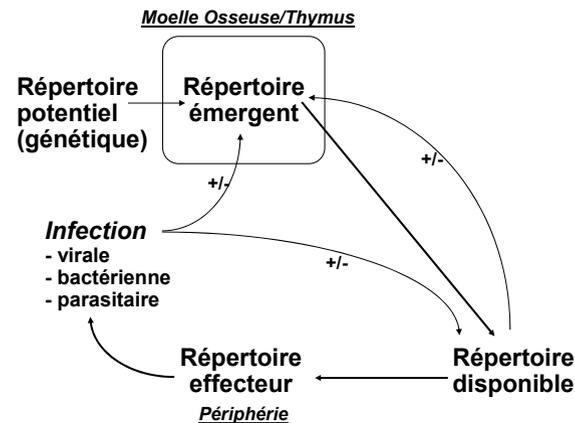


© 1996 Current Opinion in Immunology

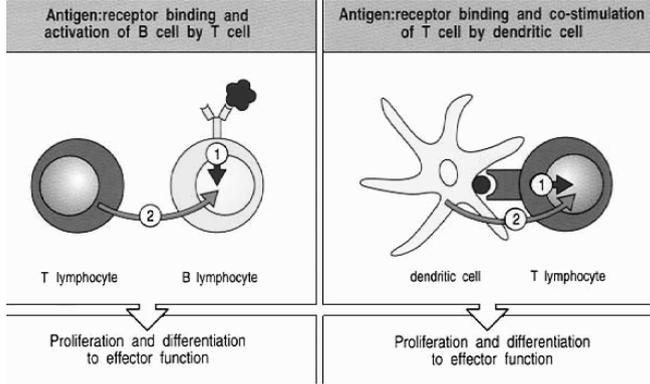
Notions de répertoires



Notions de répertoires (3)



Coopération cellulaire et activation



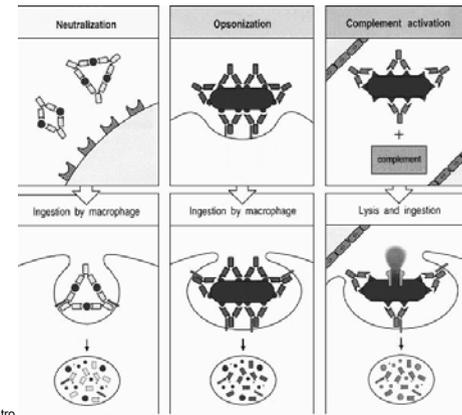
© Current Biology Ltd/Garland Publishing

→ Rôle critique de l'environnement « cytokine »

IF2010 BMC423 IF-Intro

41

Les pathogènes extracellulaires sont éliminés par les anticorps

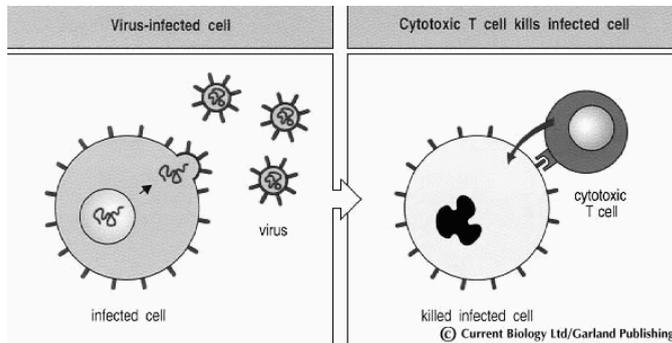


IF2010 BMC423 IF-Intro

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

42

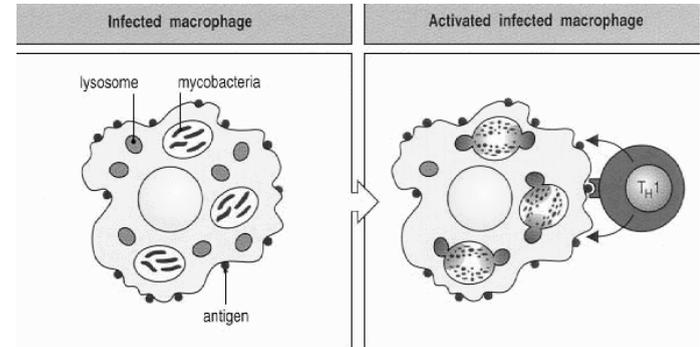
Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (1)



IF2010 BMC423 IF-Intro

43

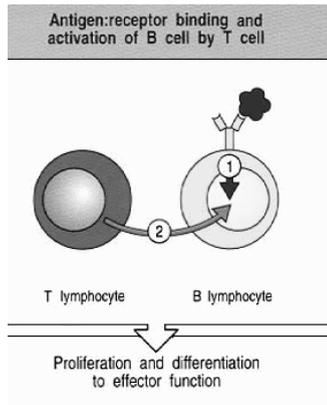
Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (2)



IF2010 BMC423 IF-Intro

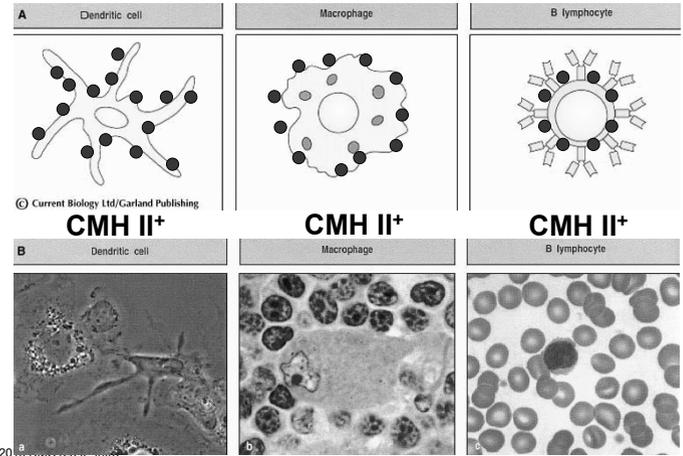
44

Lymphocytes T nécessaires pour activer la plupart des réponses B

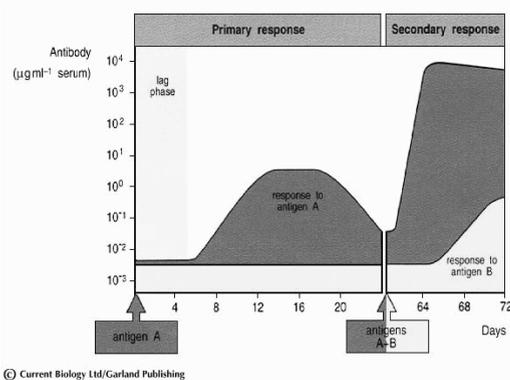


2. **molécules accessoires**
molécules d'adhésion
cytokines

Cellules présentatrices spécialisées



Mémoire immunologique

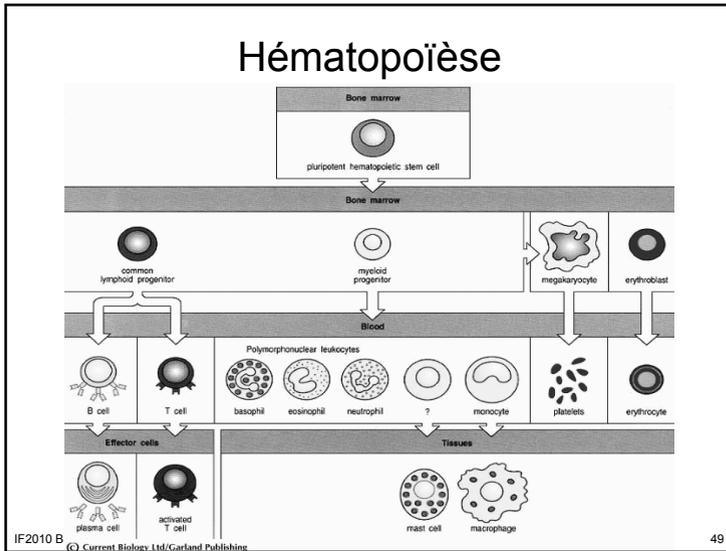


→ *Principe de la vaccination*

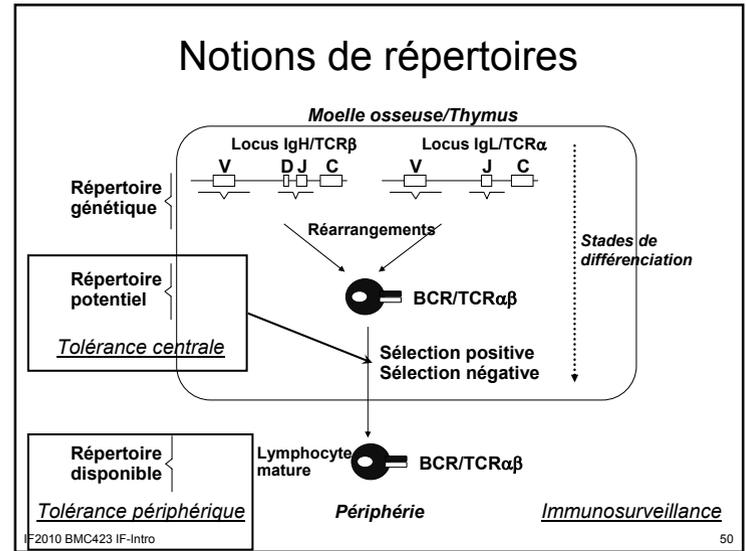
1. Fonction
reconnaissance
réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction
effectrice
- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

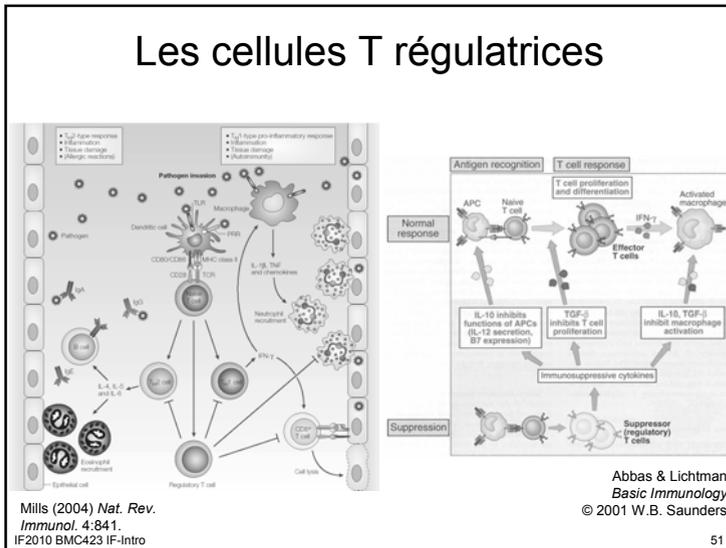
3. Fonction
régulatrice
- Sélection
- Tolérance
- Régulation...



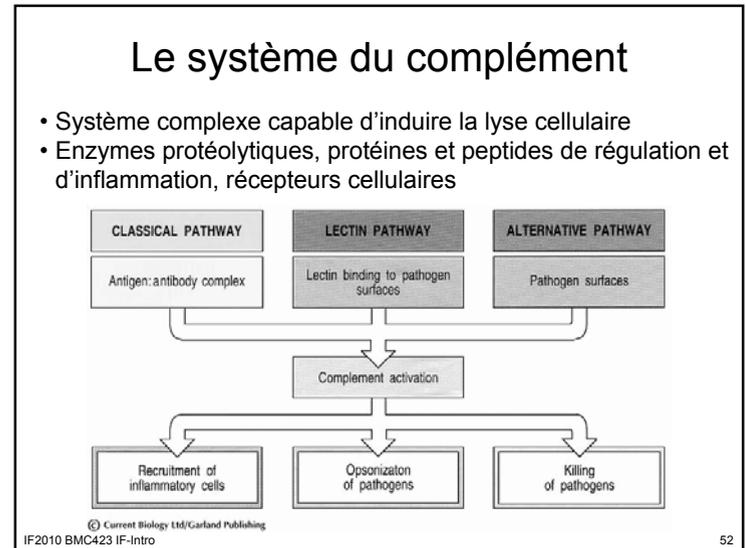
49



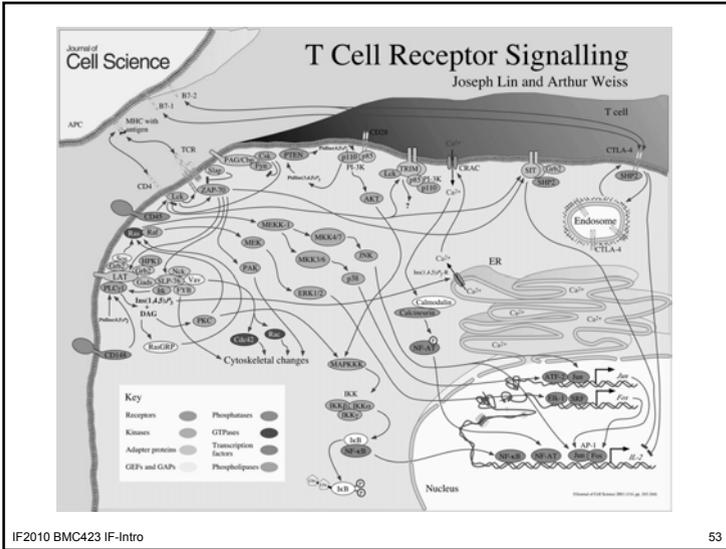
50



51

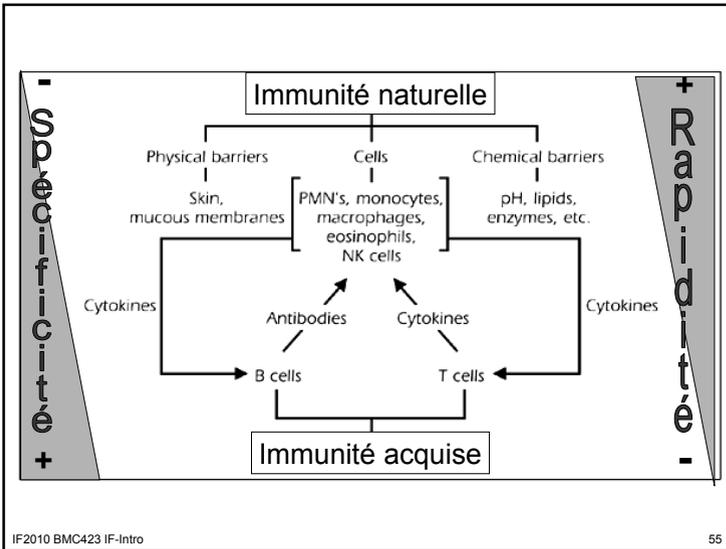


52



Conclusion

IF2010 BMC423 IF-Intro 54



- ### Programme BMC423
- Introduction
- Reconnaitances
 - Récepteurs de l'Immunité innée et de l'Immunité acquise
 - CMH non classique, $\gamma\delta$, NK, NKT
 - Répertoires: diversités, sélections & fonctions
 - Mise en place des répertoires; origine de la diversité
 - Sélection et dynamique de l'activation lymphocytaire
 - Évolution du système immunitaire
 - Régulations
 - Tolérance centrale et tolérance périphérique
 - Immunosurveillance
 - Régulation du complément
 - Hématopoïèse
 - Modèles
 - Technologies & modèles expérimentaux
 - Histoire des concepts fondamentaux et théories
 - Immunologie intégrative & Biologie de systèmes
- IF2010 BMC423 IF-Intro 56