

Introduction aux concepts fondamentaux de l'immunologie

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

IF-Intro
février 2010

Bases de la réponse immunitaire

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

Bases de la réponse immunitaire

1. *Introduction*

2. Composants cellulaires et moléculaires

3. Concepts fondamentaux

1^{ère} 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).

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

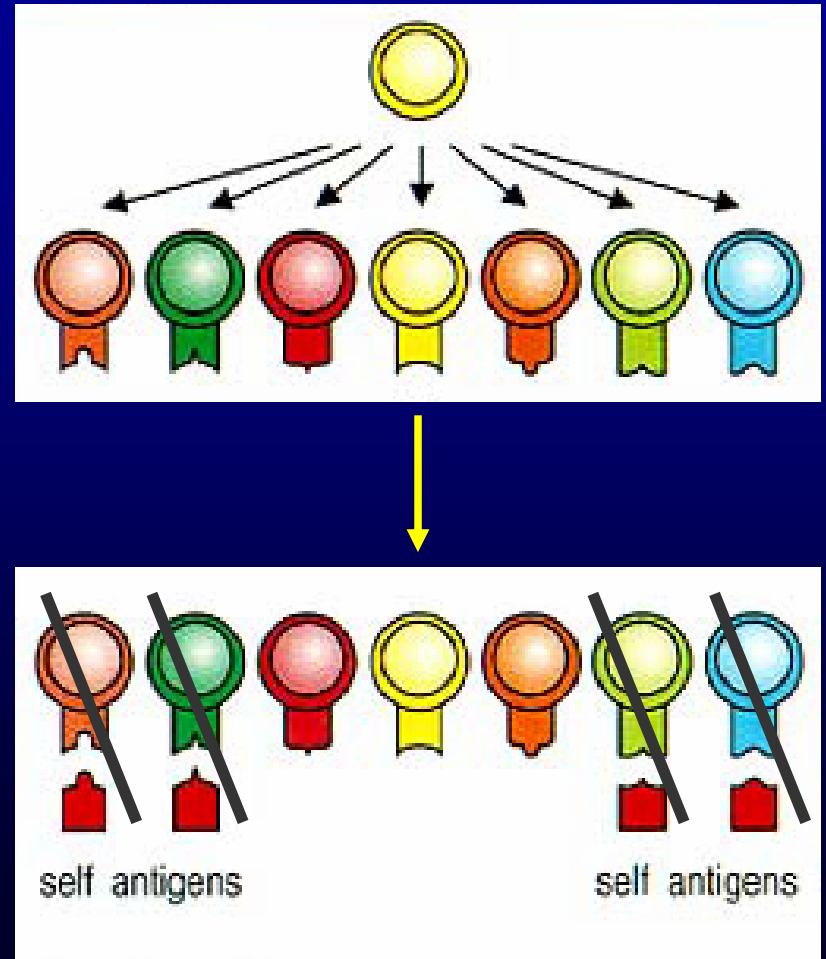
Théorie humorale de l'immunité

- 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

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

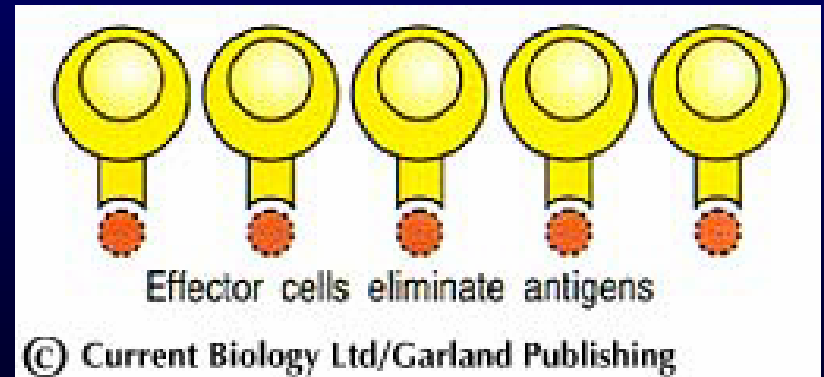


Théorie de la sélection clonale (2)

- 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



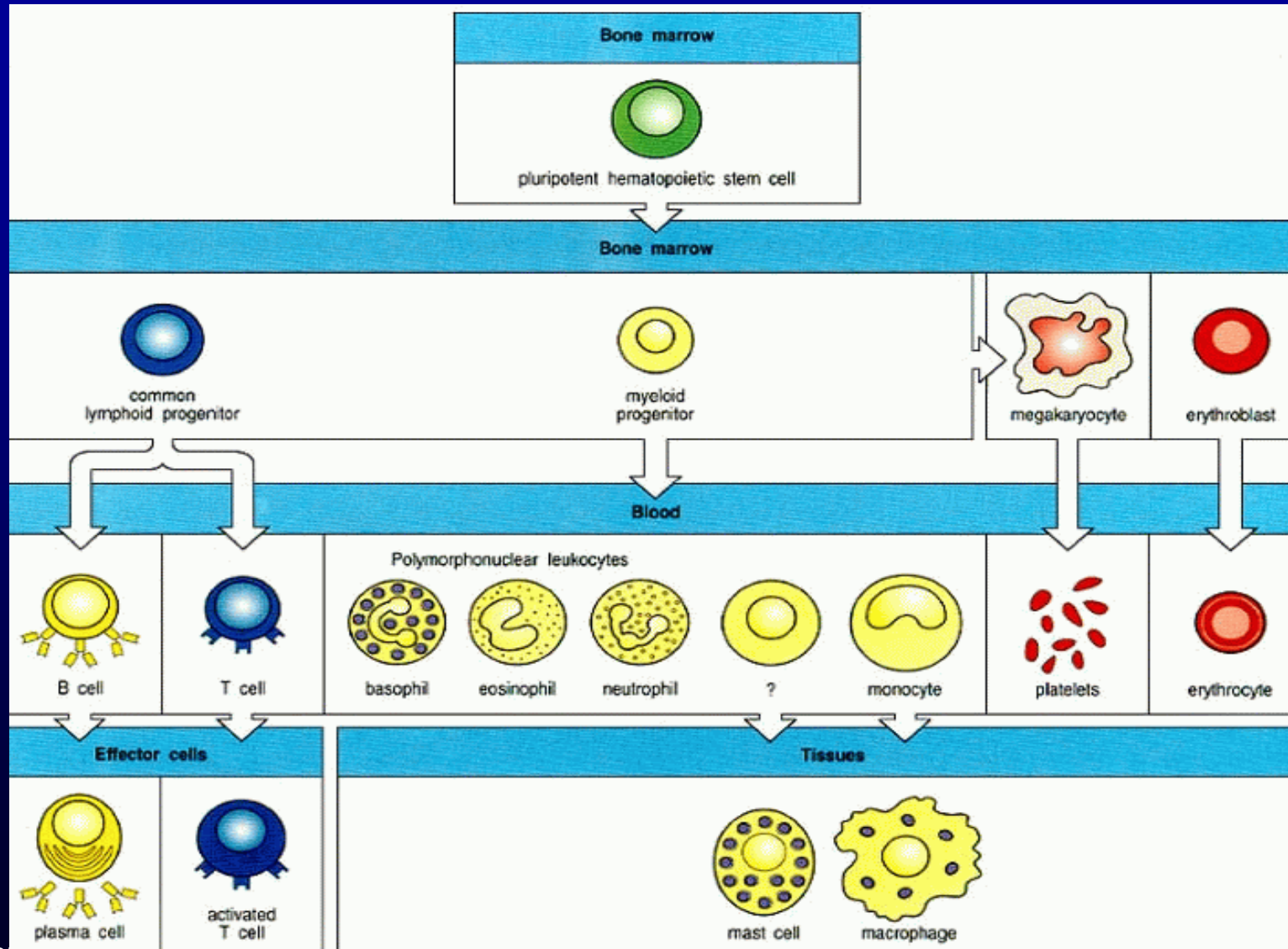
Bases de la réponse immunitaire

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

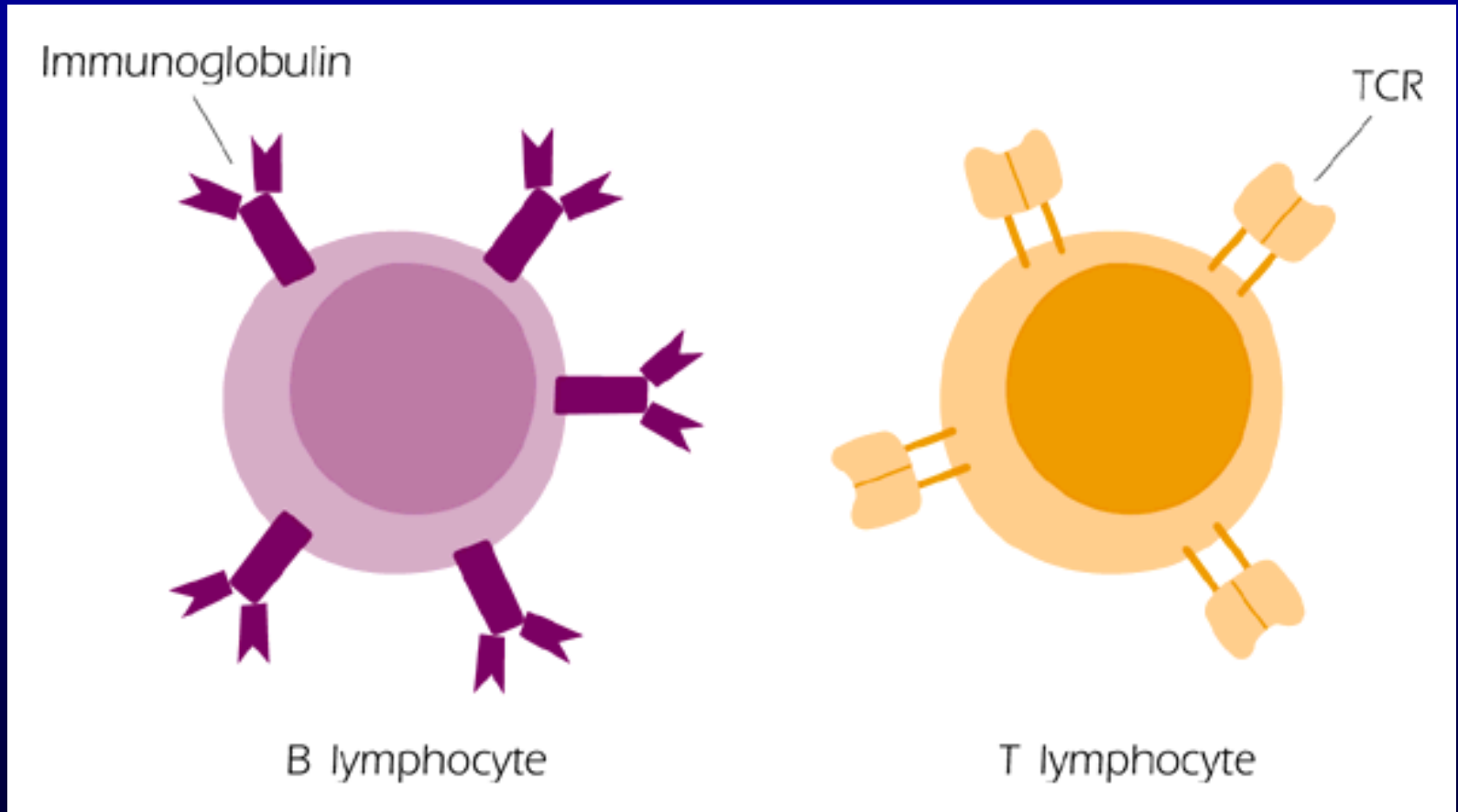
Composants cellulaires du système immunitaire

- 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**

Le système hématopoïétique



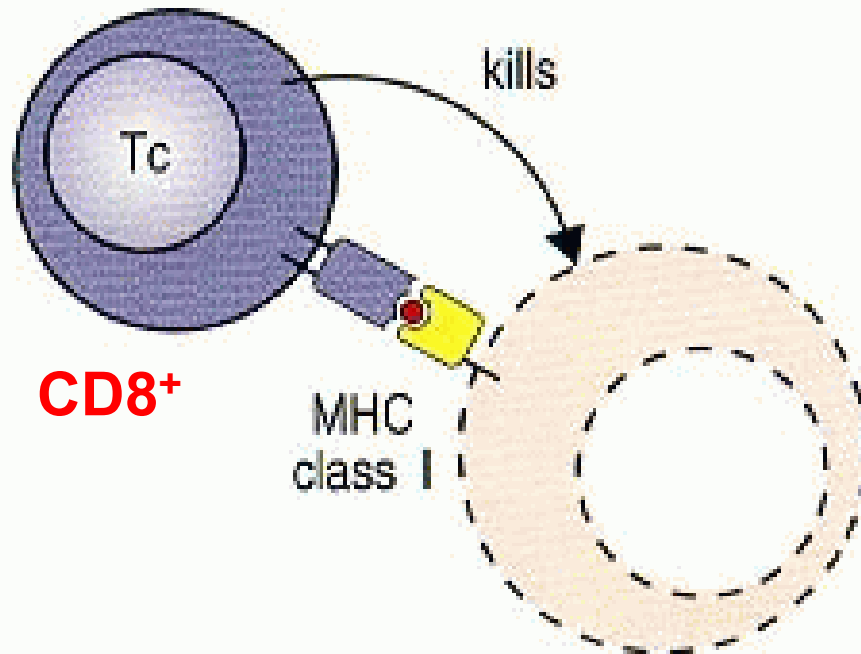
Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

Lymphocytes T cytotoxiques

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

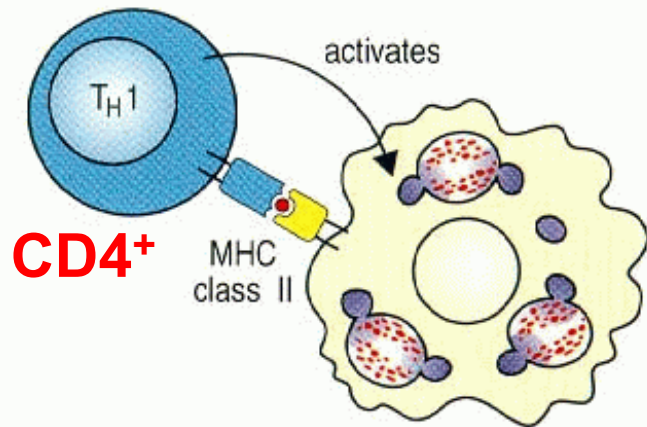


CD8⁺
/
CMH I
/
Cytotoxique

Lymphocytes T

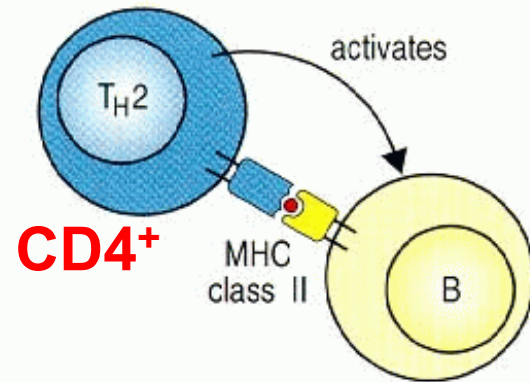
inflammatoires et auxiliaires

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



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

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



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

CD4⁺ / CMH II / Auxiliaire

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

Autres composants cellulaires

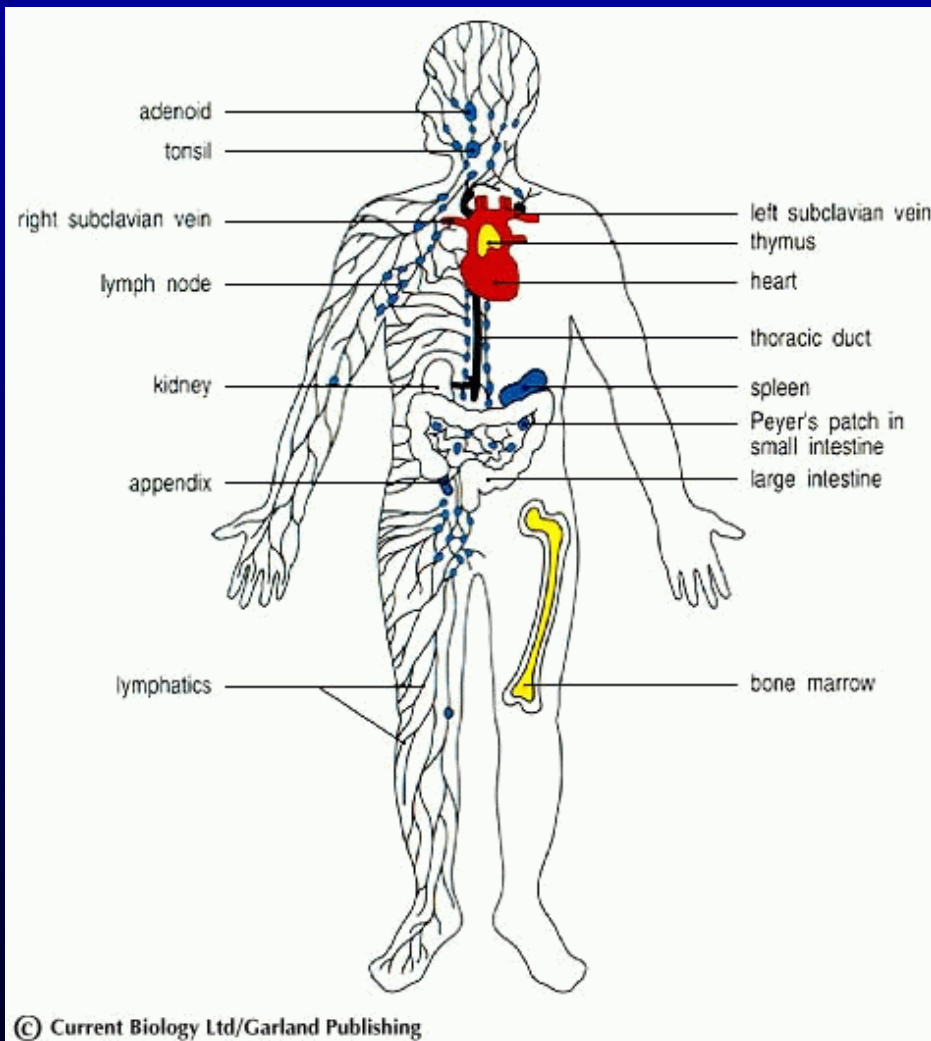
Mastocytes et Basophiles

- 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

Maturation des lymphocytes



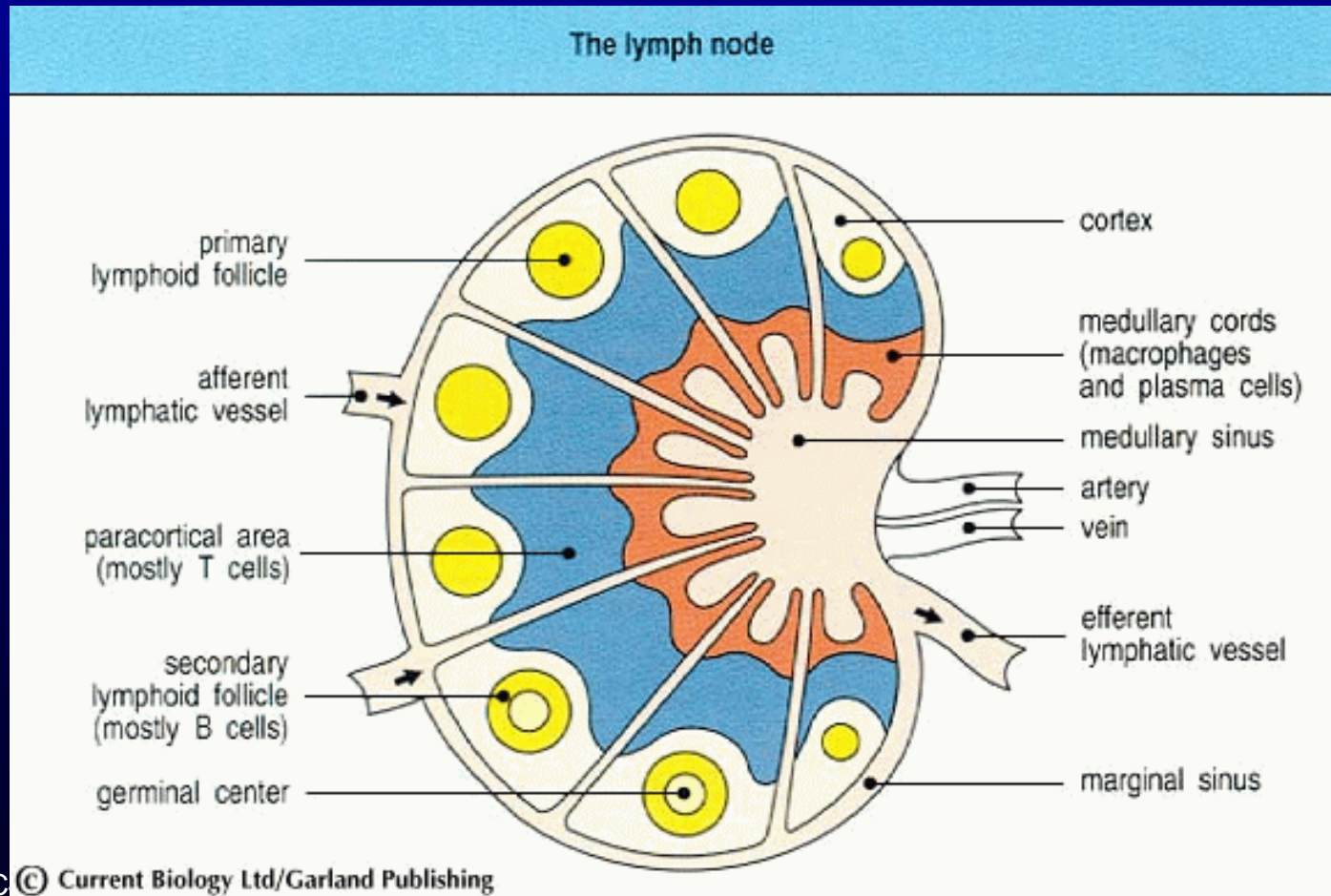
Origine: **moelle osseuse**

Différenciation: **organes lymphoïdes centraux** →
moelle osseuse et thymus

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

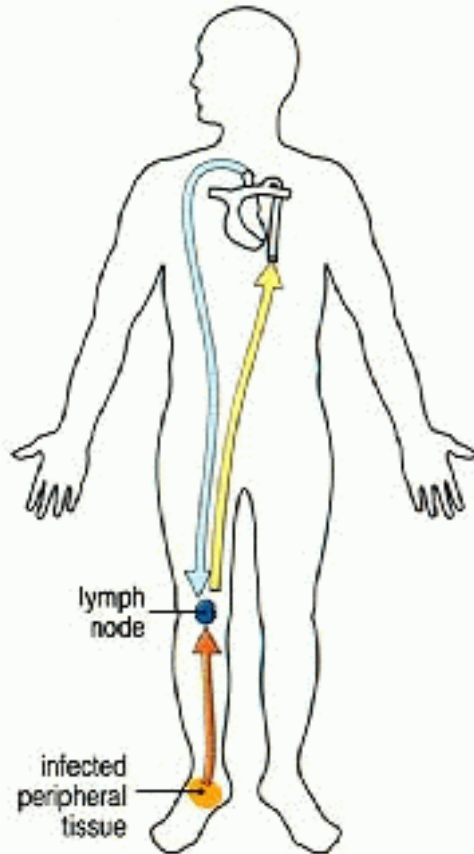
Organes lymphoïdes périphériques

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



Naive lymphocytes
enter lymph nodes
from blood

Lymphocytes and
lymph return to blood
via the thoracic duct



Antigens from sites of infection
reach lymph nodes via lymphatics

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

Lymphocyte naïf

Antigène
capturé et
présenté dans
les organes
lymphoïdes

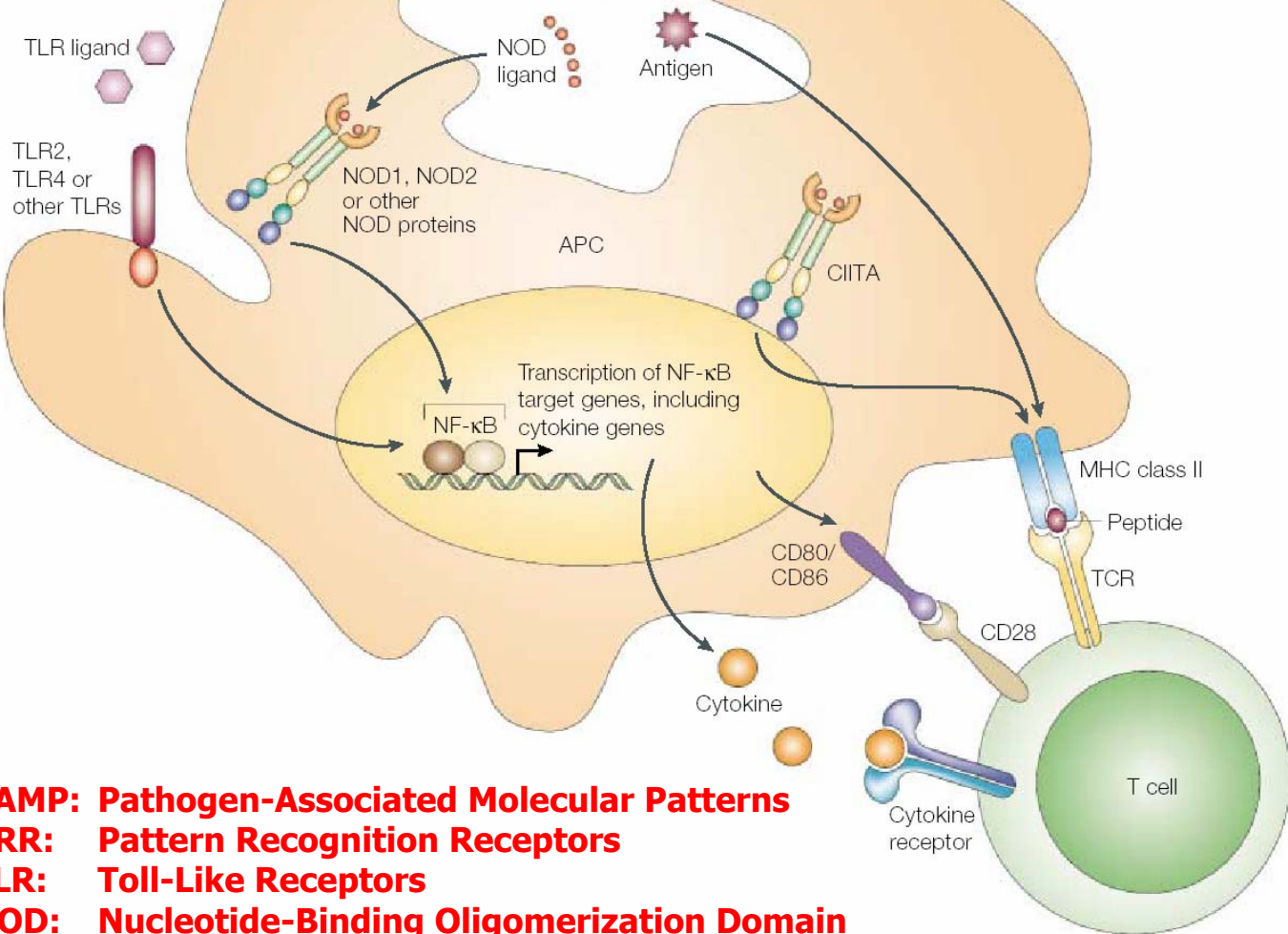
Lymphocyte effecteur

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

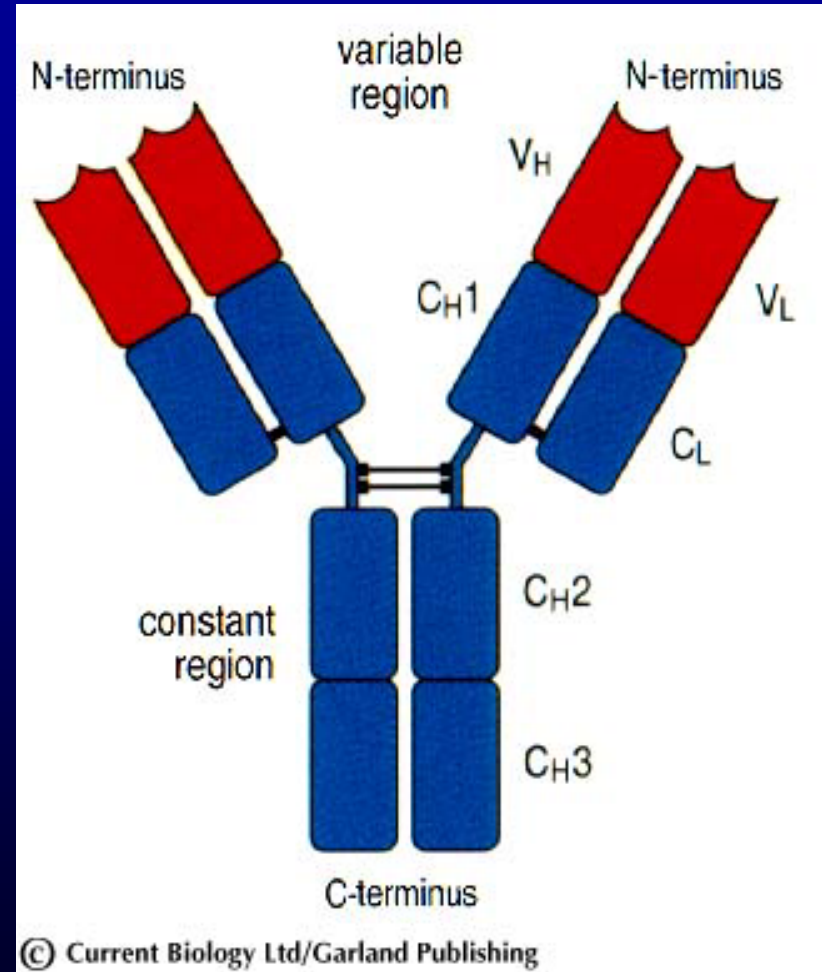
Récepteurs de l'immunité innée

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

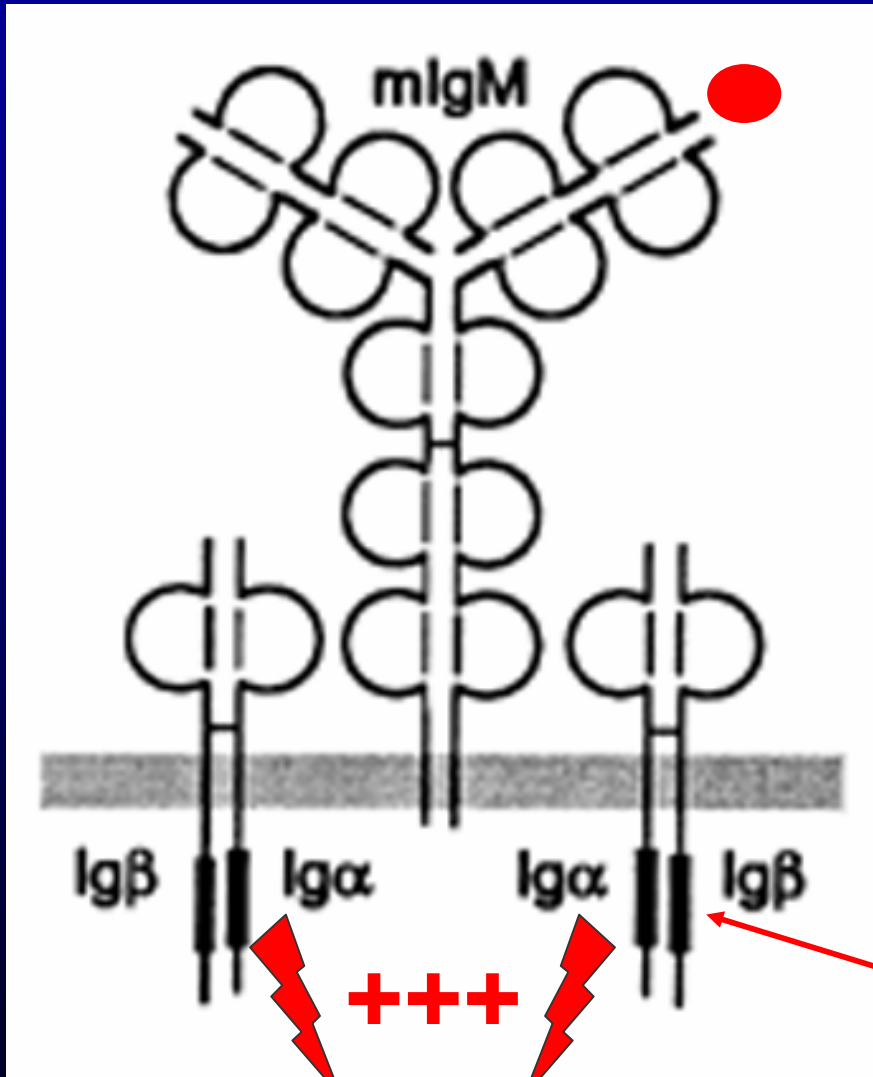


La molécule anticorps

- 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



Transduction du signal BCR



Reconnaissance de l'antigène par l'Ig

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

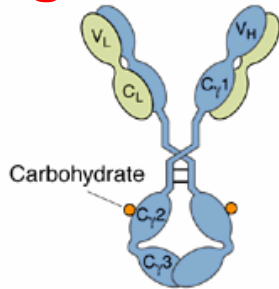
Motif ITAM:

immunoreceptor tyrosine-based activation motif

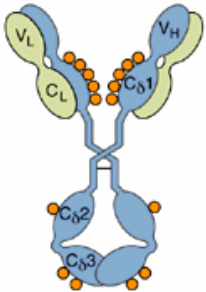
(D/E)XXYXXLX₍₆₋₈₎YXXL

Les classes d'immunoglobulines

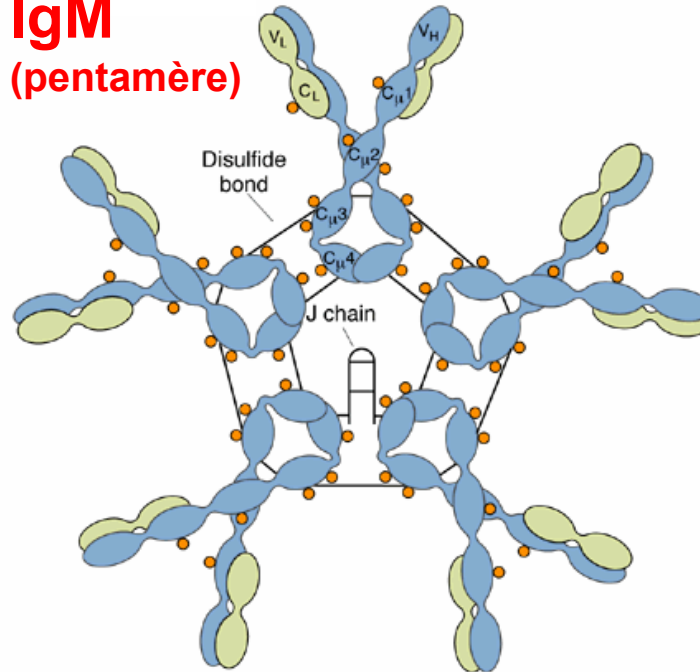
IgG



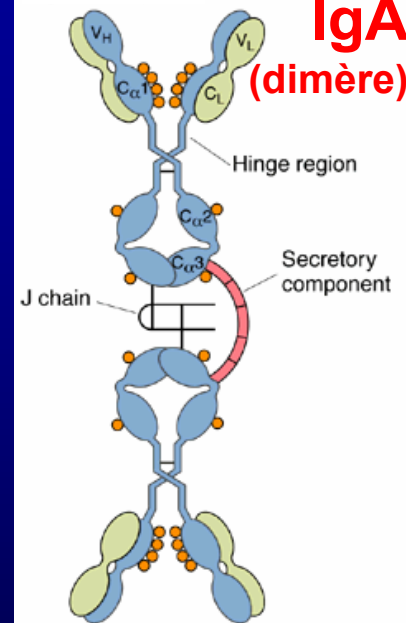
IgD



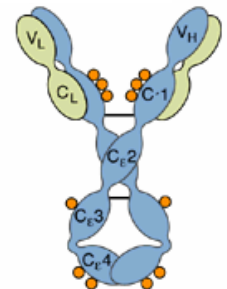
IgM
(pentamère)



IgA
(dimère)



IgE



Formes membranaires ou sécrétées,
sauf IgD (uniquement membranaire)

Identification du récepteur T (TCR)

Supposé être un variant d'anticorps:

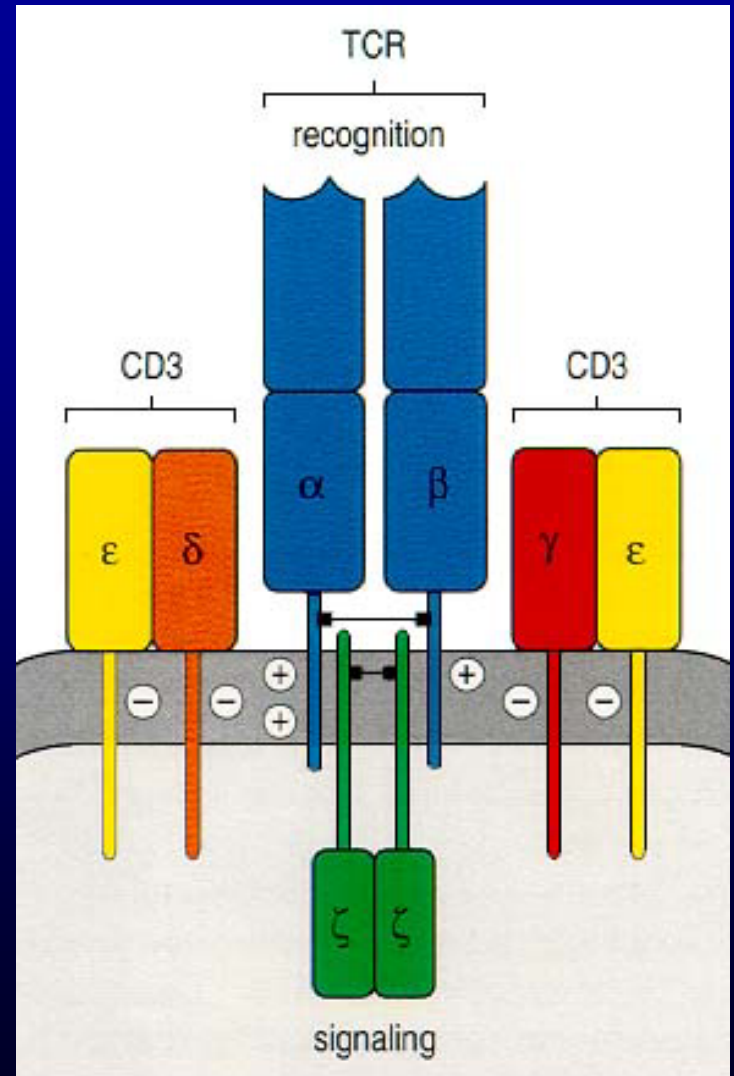
- Structure similaire
- Formes membranaires et solubles
- Sécrétion importante

→ Essai de purification de récepteur
mais...

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

Le complexe TCR – CD3

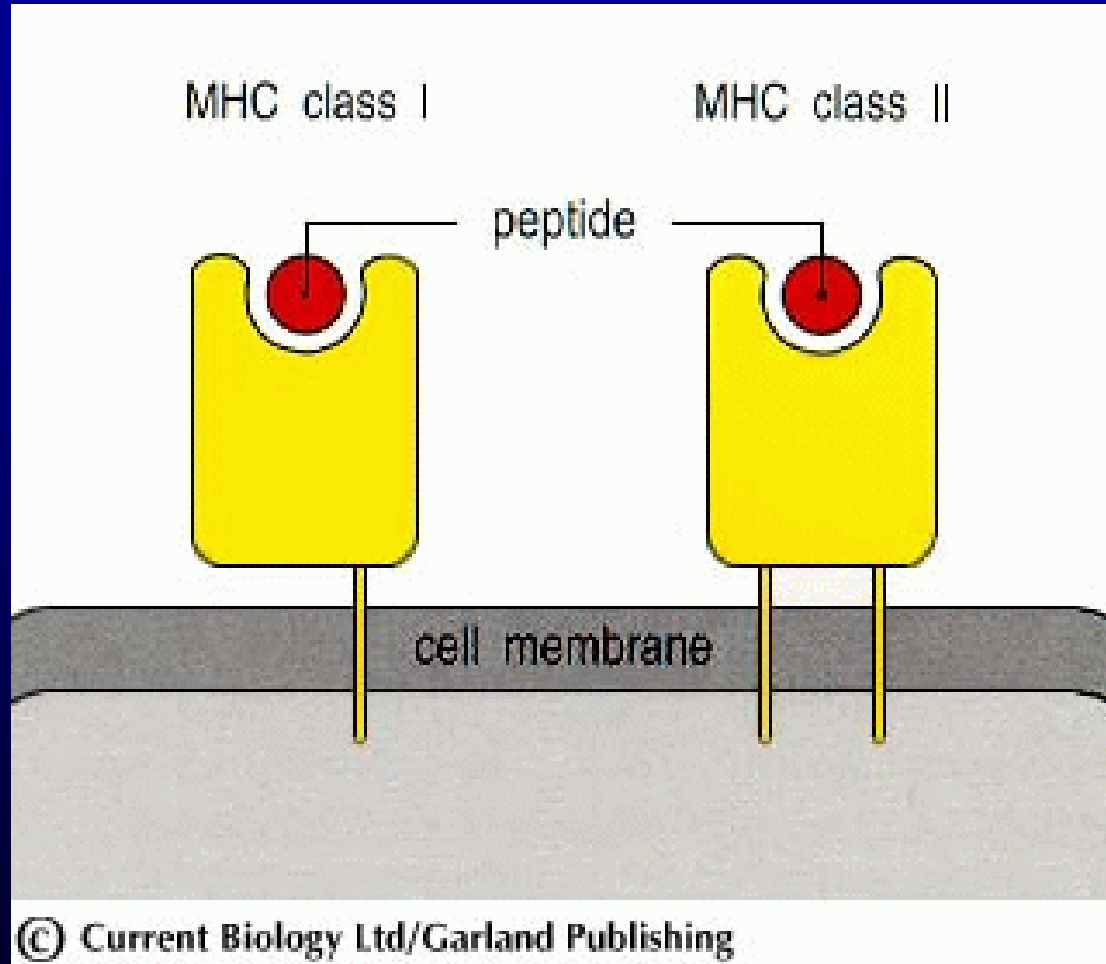
- Hétérodimère de chaînes α et β (ou γ et δ)
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable
- Les régions variables portent le site de liaison au complexe peptide-CMH
- Le TCR est associé aux molécules de transduction du signal CD3 (ITAM)



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

La présentation antigénique

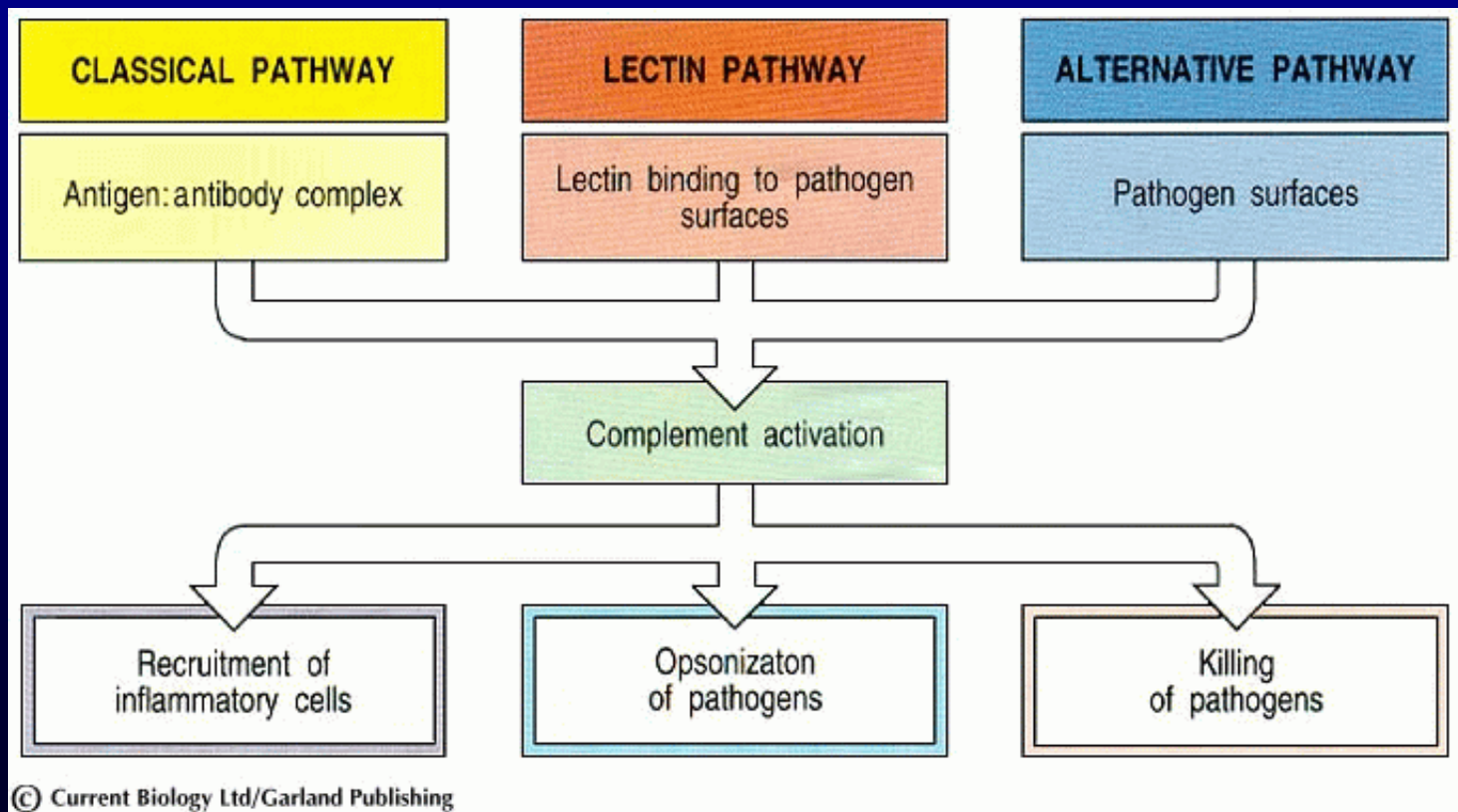


Les cytokines - définition

- 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

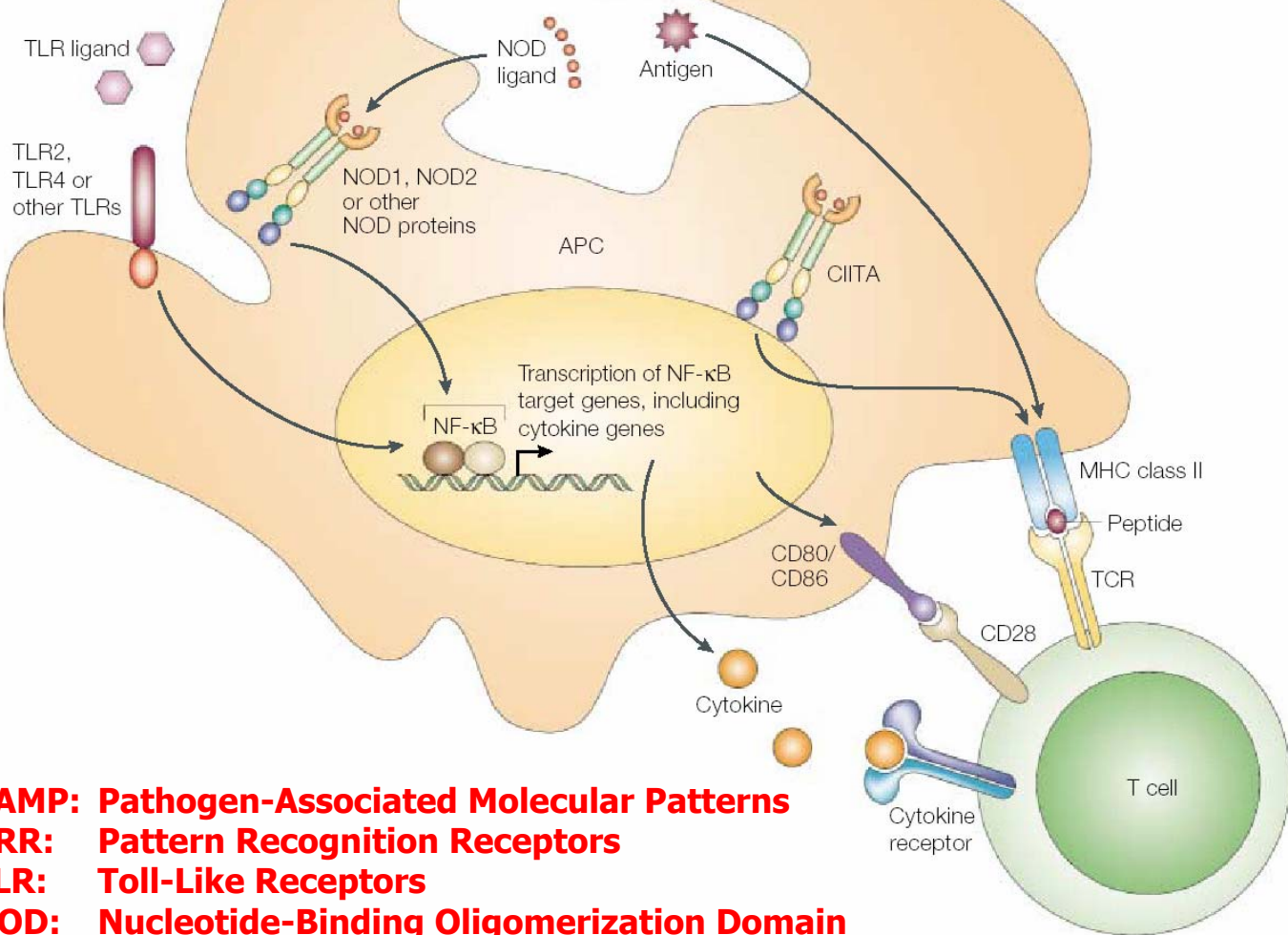
- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

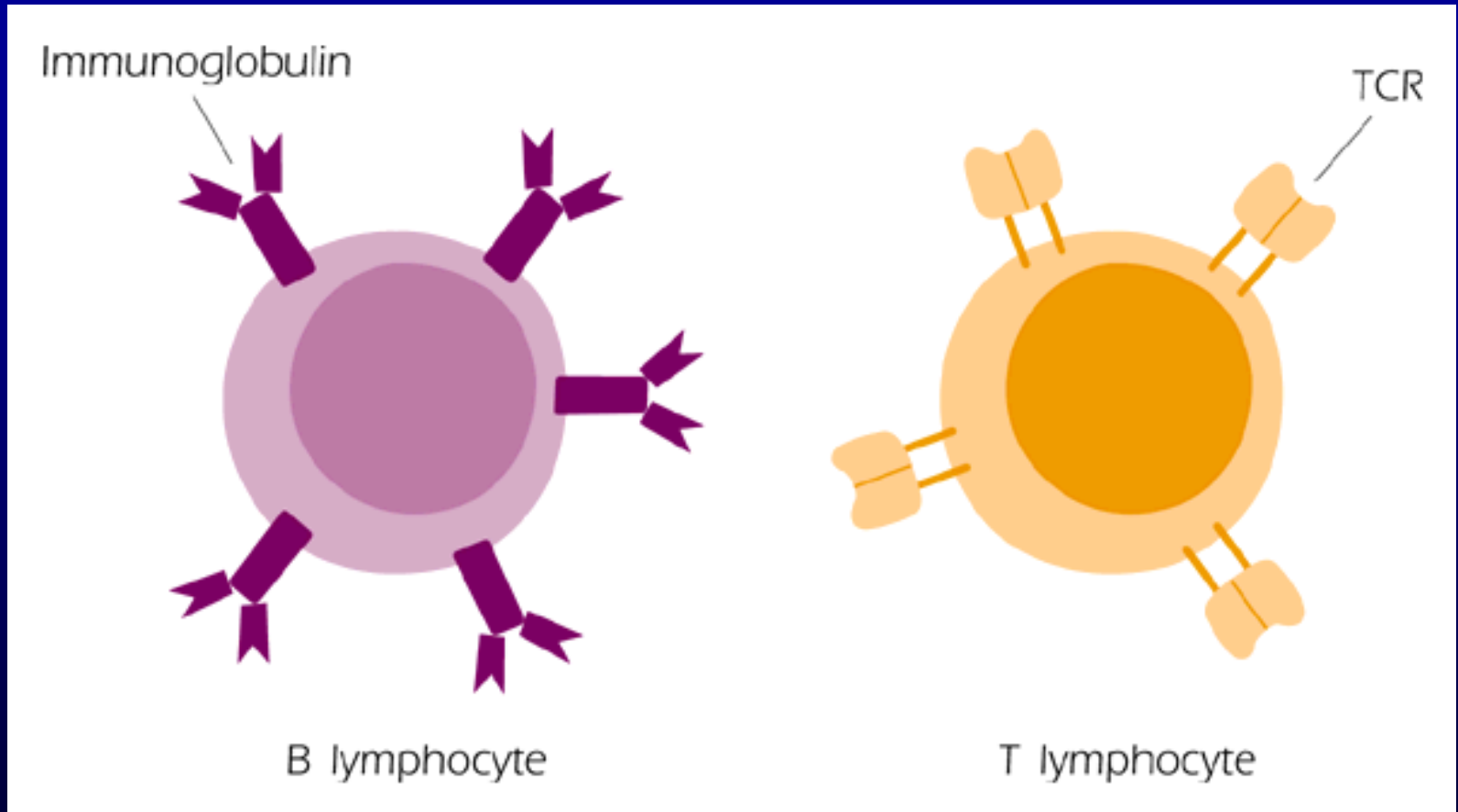
- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

Récepteurs de l'immunité innée

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



Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

Reconnaissances non classiques

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

1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

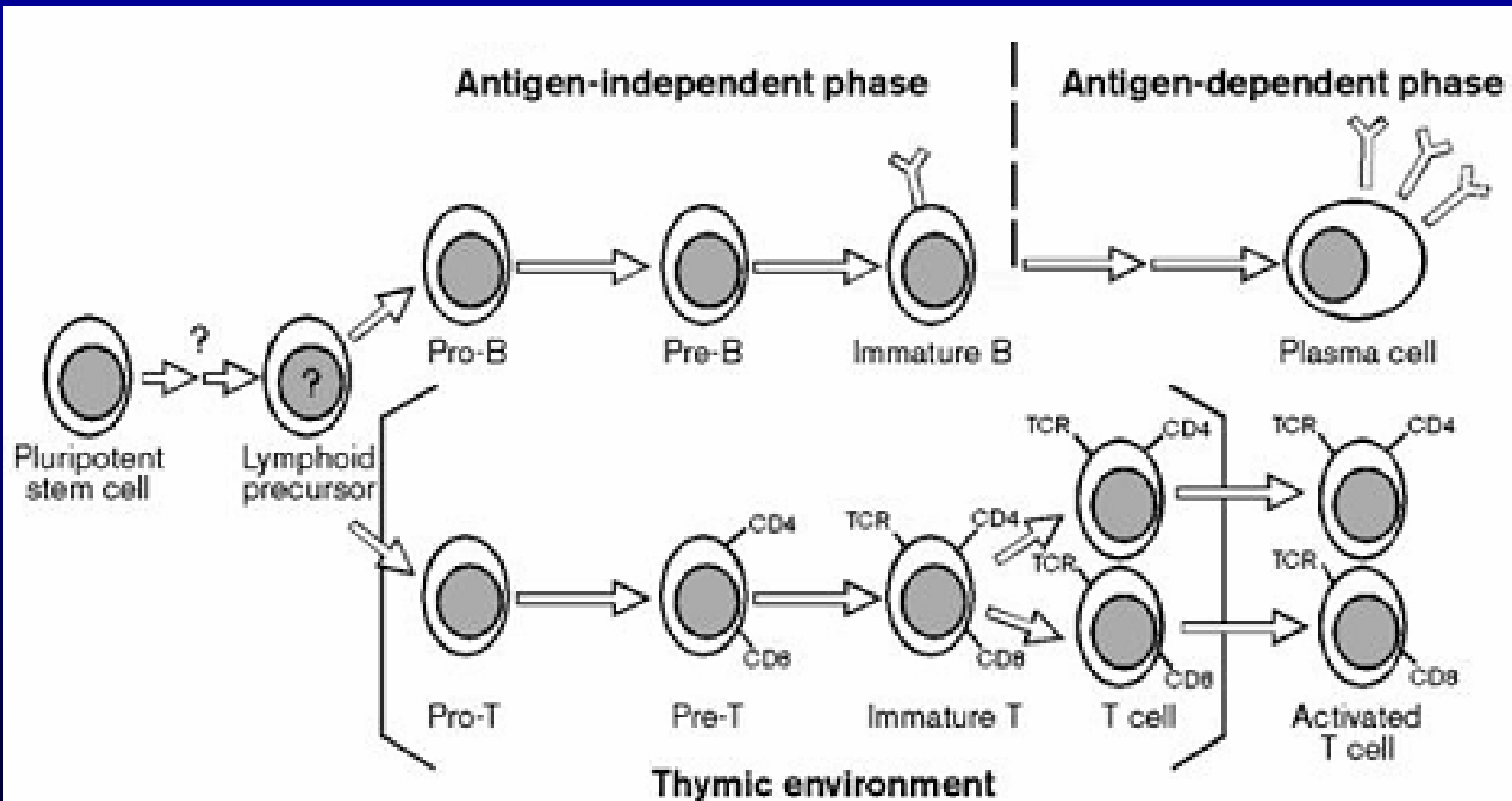
3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

Stades de différenciation

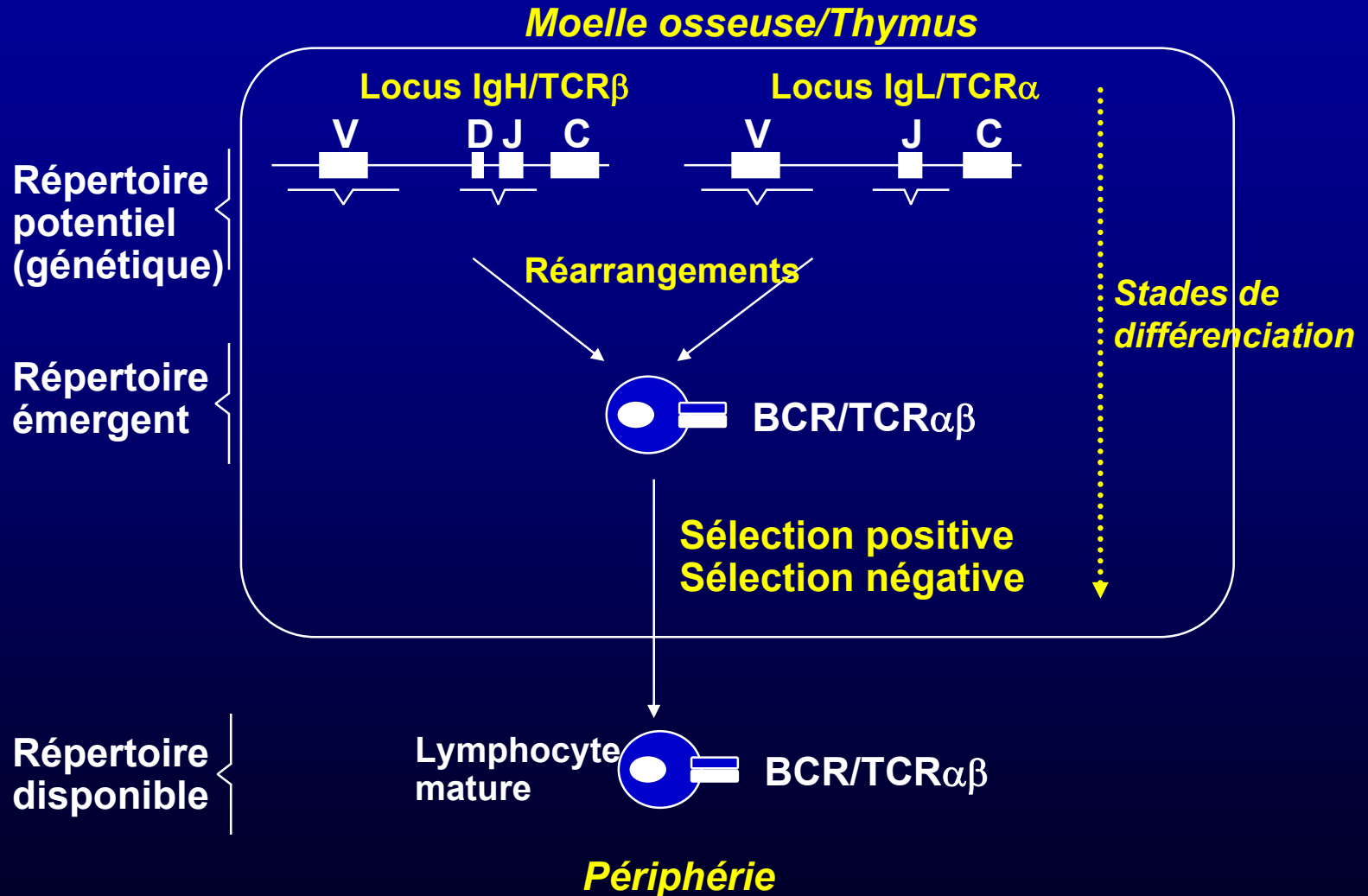
- Les lymphocytes se différencient dans la moelle osseuse (B) et dans le thymus (T)
 - Les différentes populations identifiées correspondent à des stades de différenciation des lymphocytes
 - Chaque stade peut-être critique pour :
 - les réarrangements du TCR/Ig
 - la restriction par le CMH (pour le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

Parallèle différenciations B et T

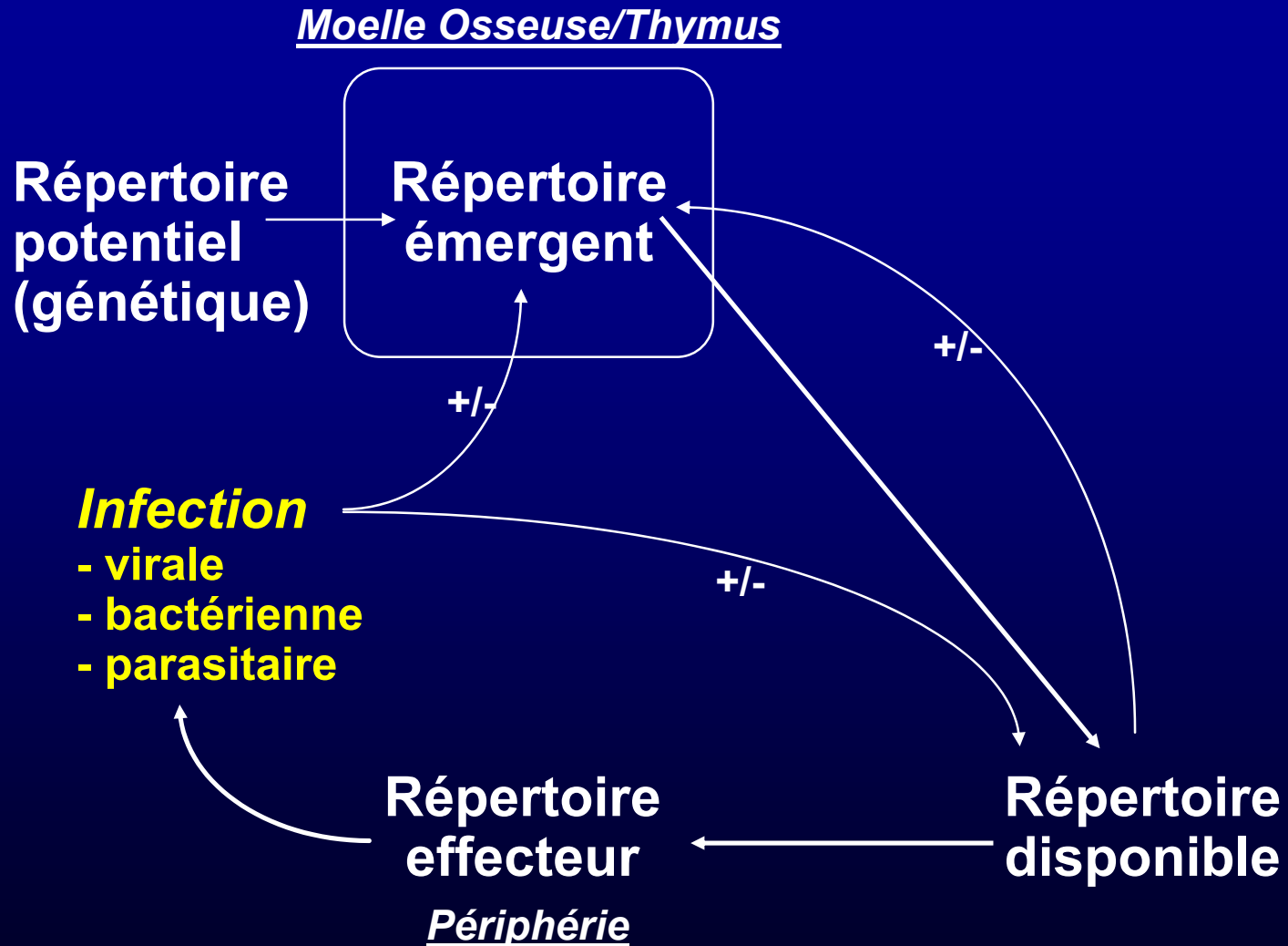


© 1998 Current Opinion in Immunology

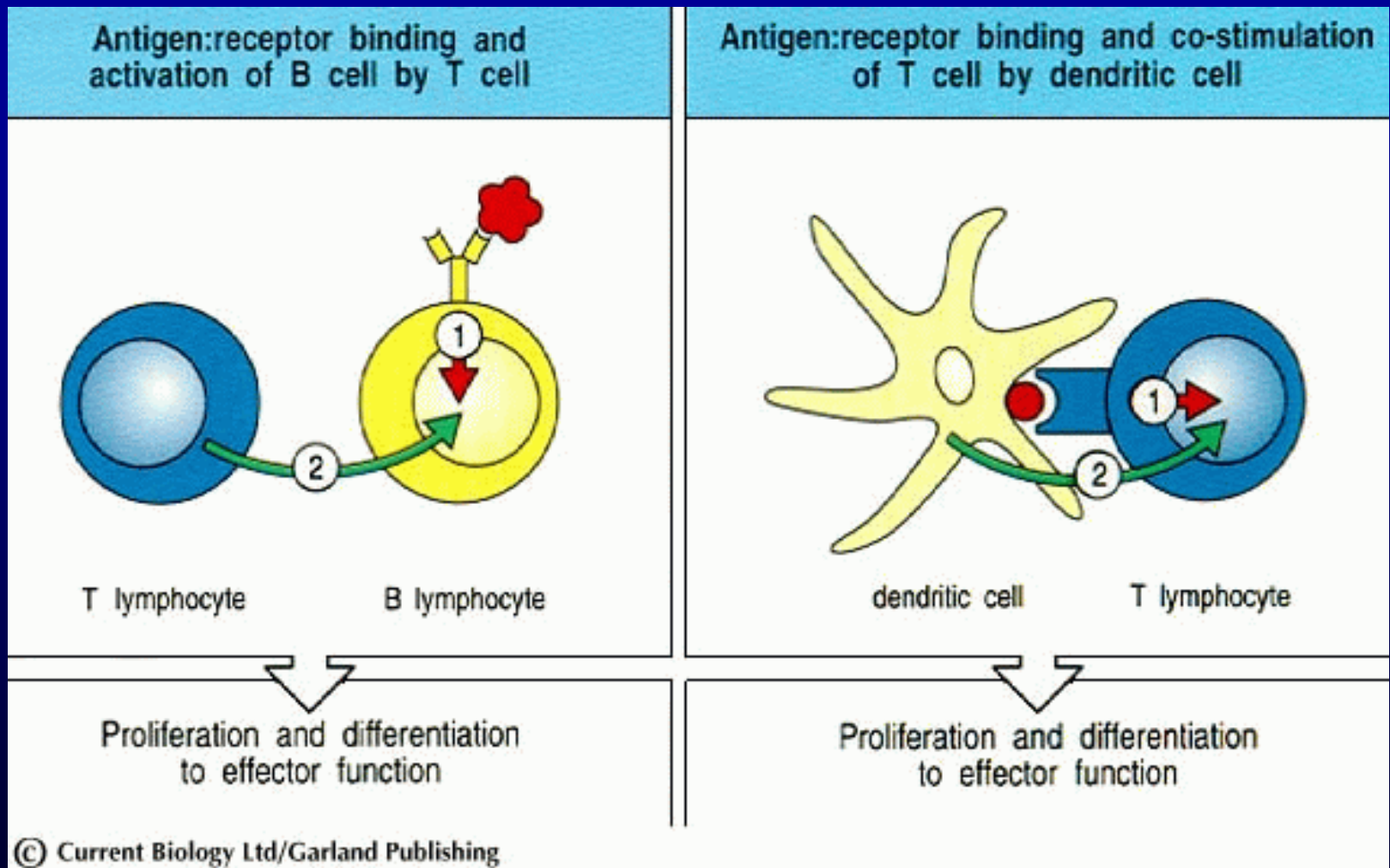
Notions de répertoires



Notions de répertoires (3)

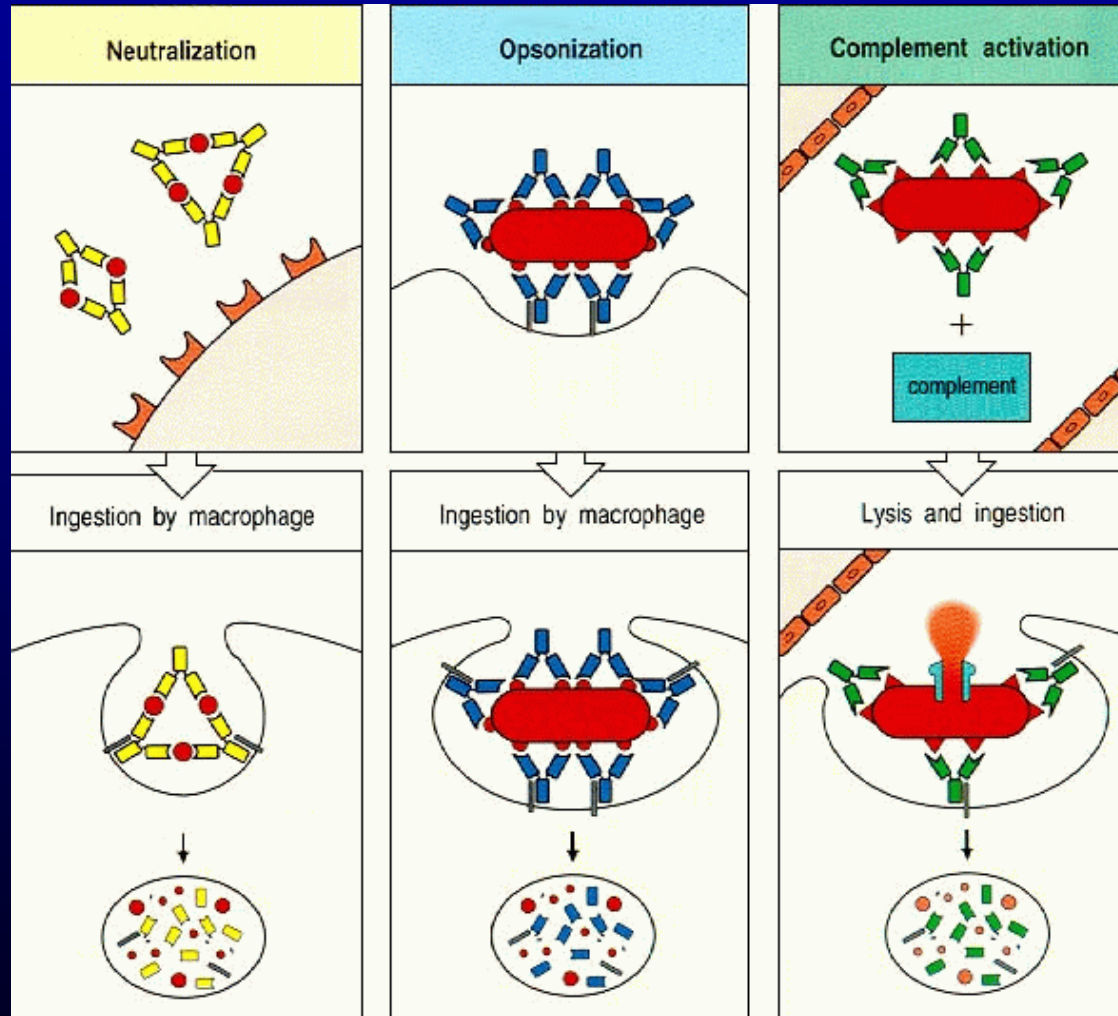


Coopération cellulaire et activation

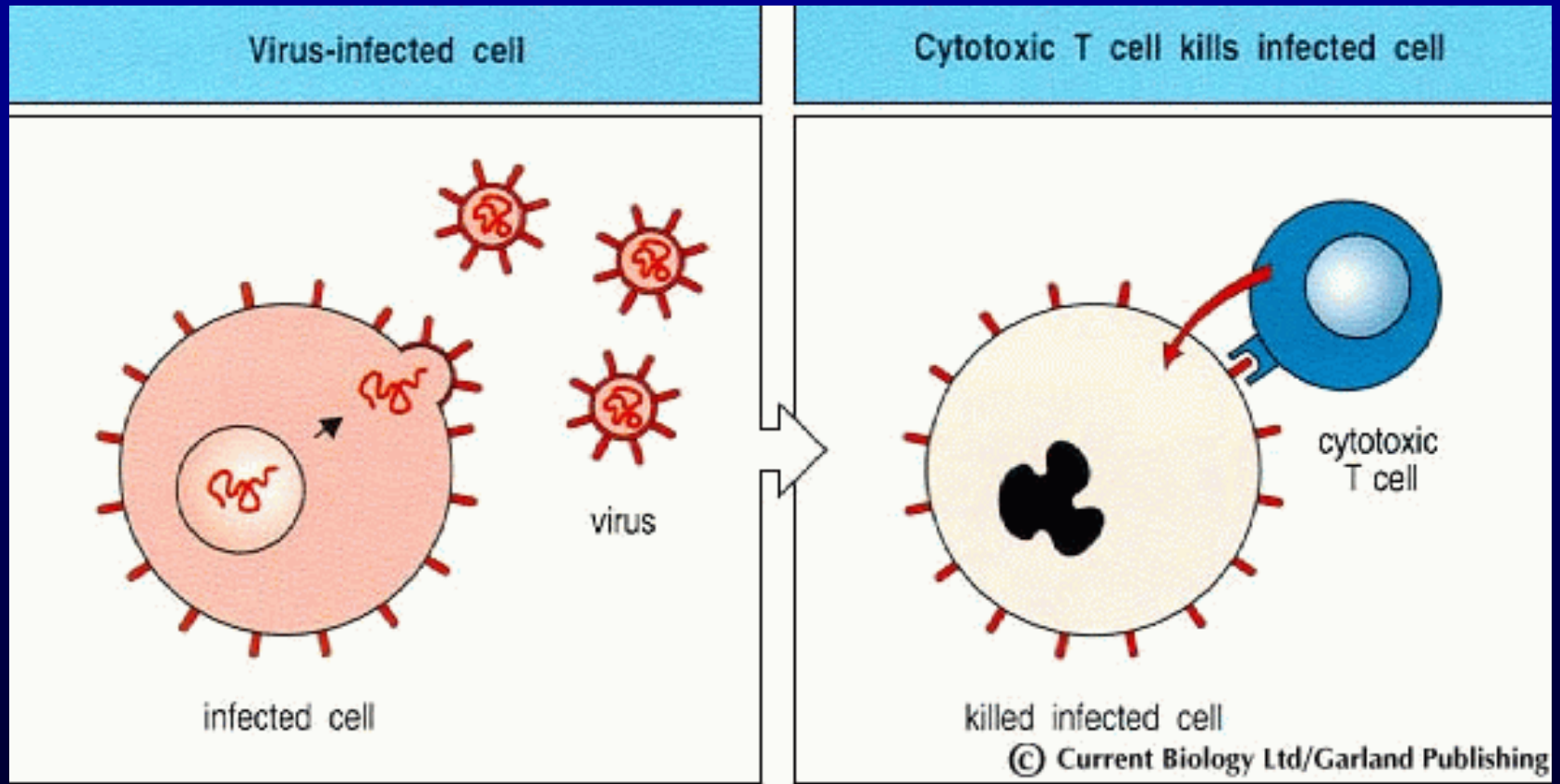


→ *Rôle critique de l'environnement « cytokine »*

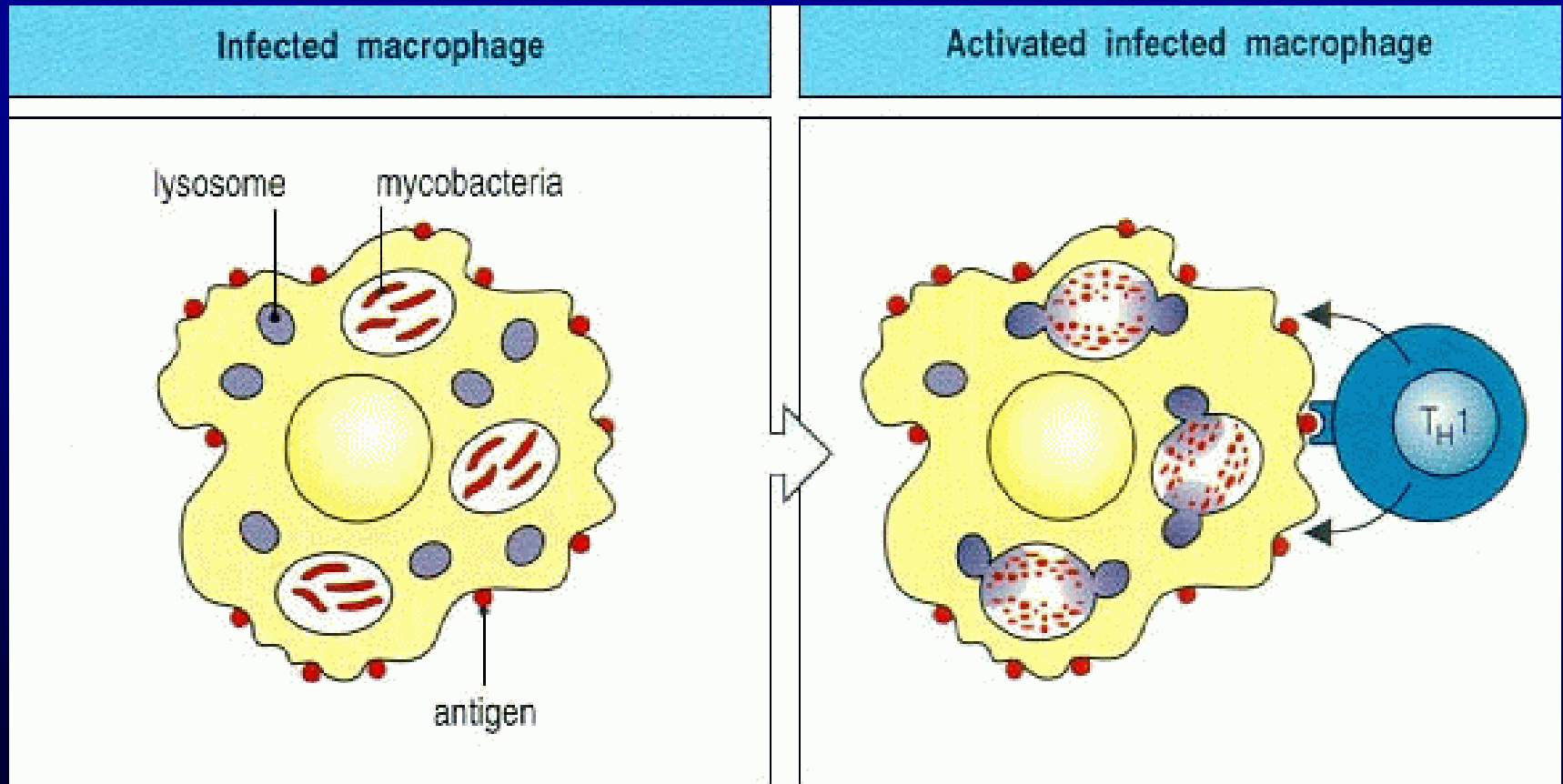
Les pathogènes extracellulaires sont éliminés par les anticorps



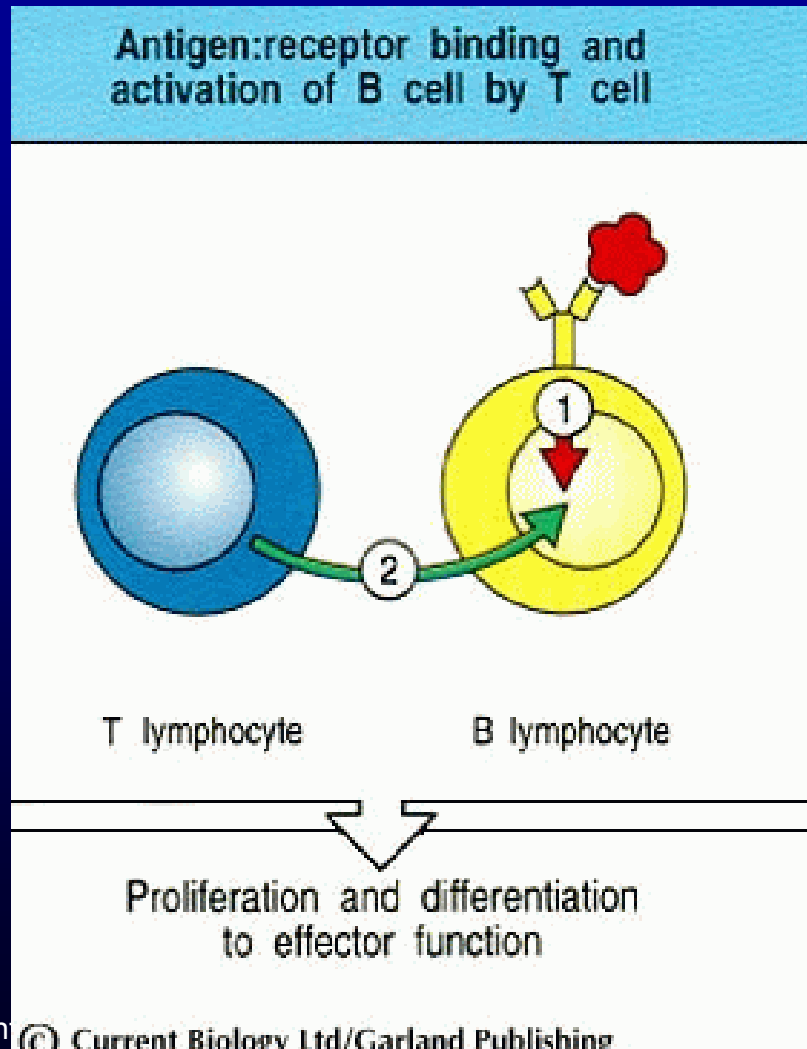
Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (1)



Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (2)

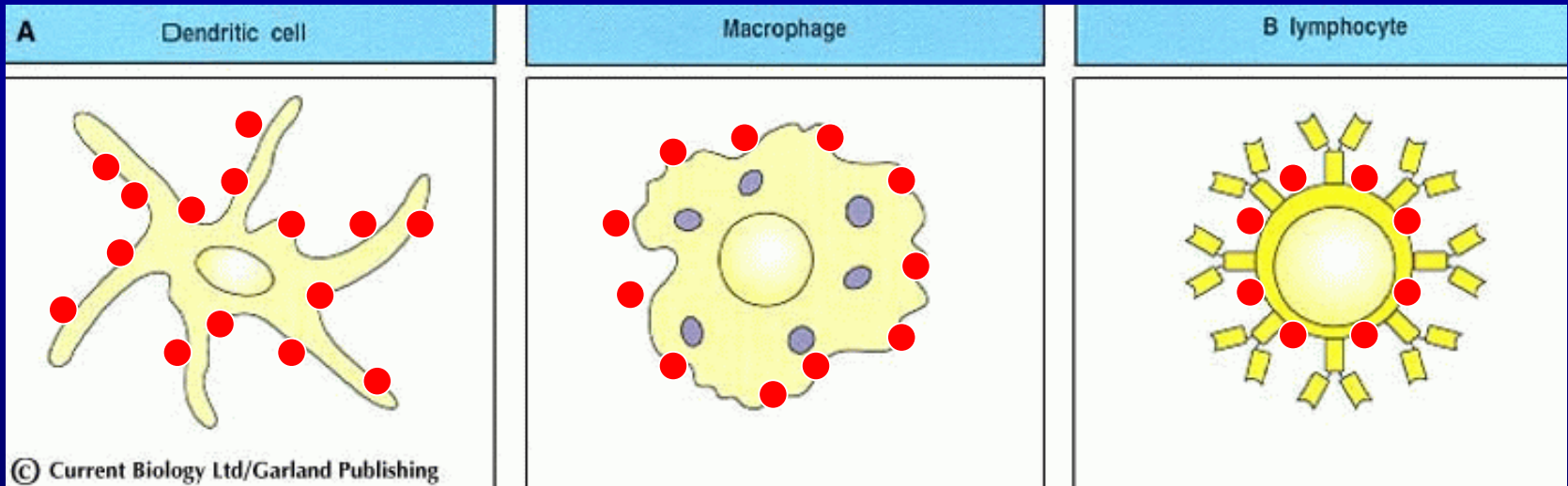


Lymphocytes T nécessaires pour activer la plupart des réponses B



2. { molécules accessoires
molécules d'adhésion
cytokines

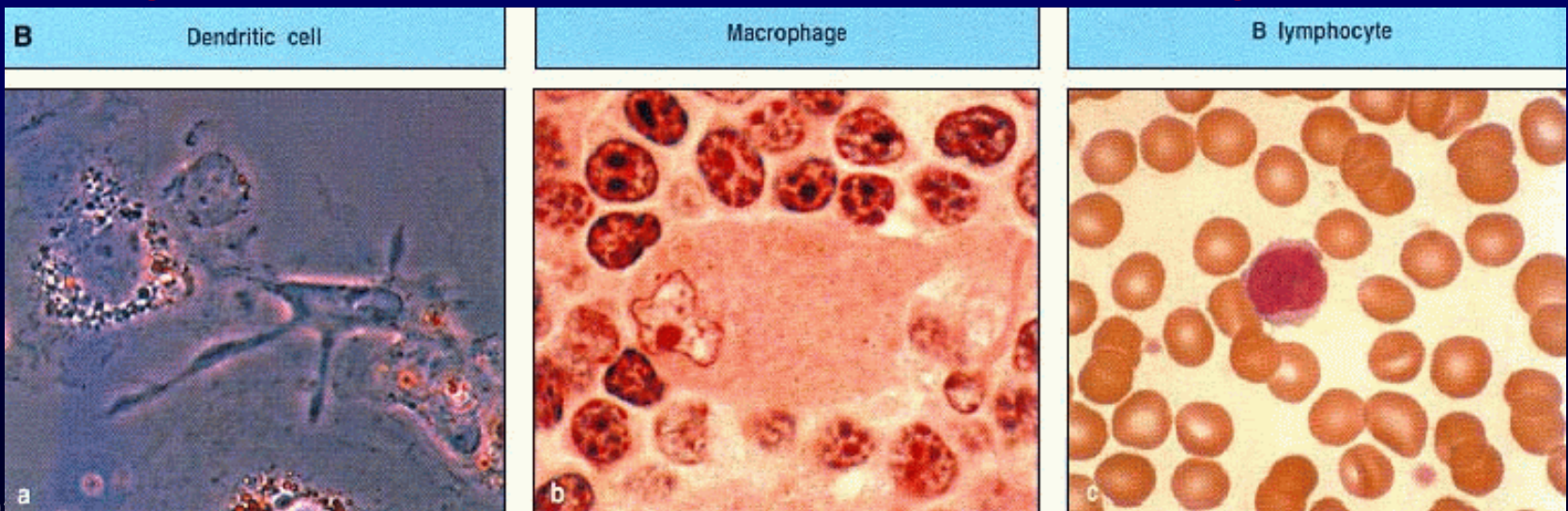
Cellules présentatrices spécialisées



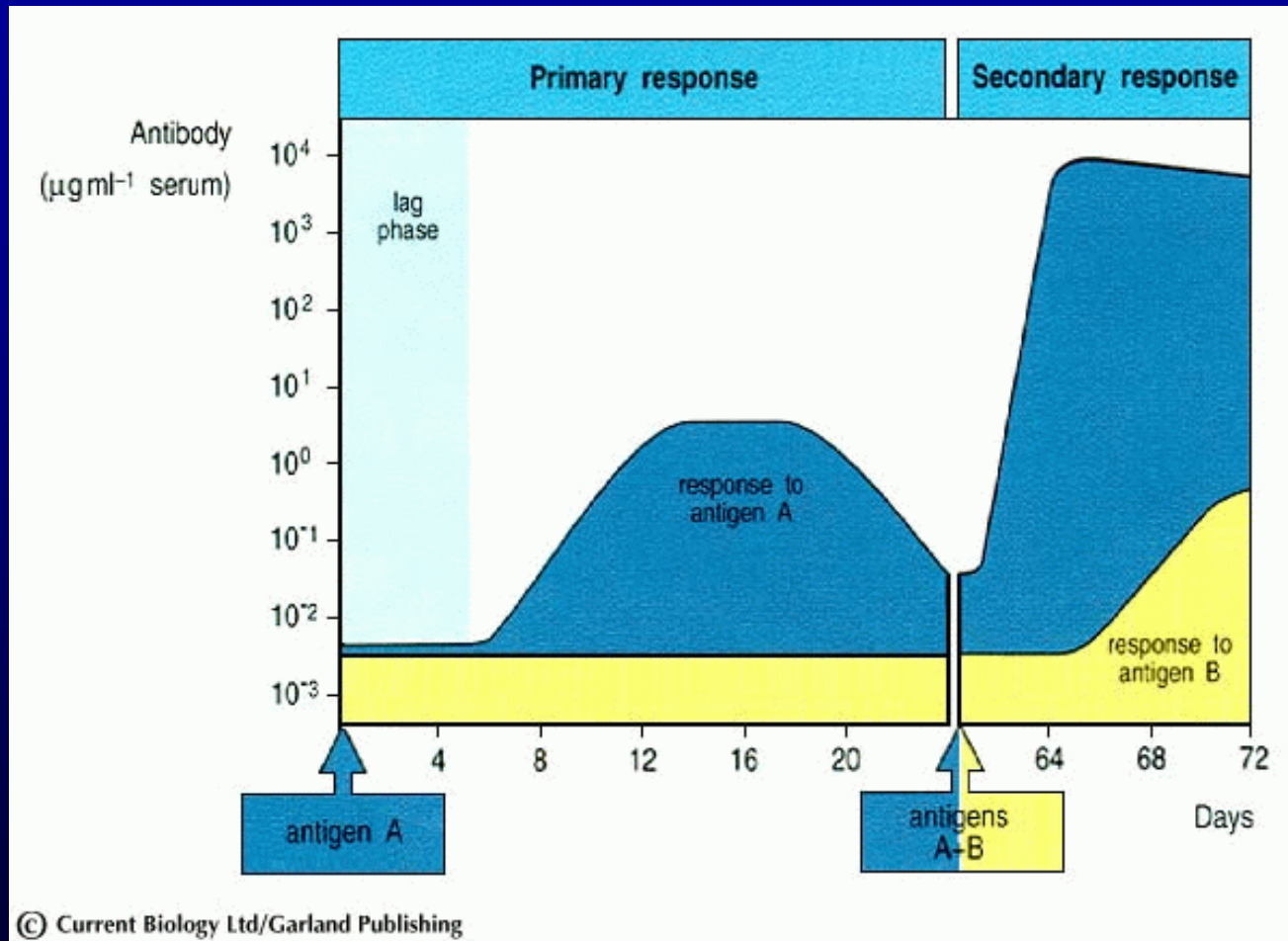
CMH II⁺

CMH II⁺

CMH II⁺



Mémoire immunologique



→ *Principe de la vaccination*

1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

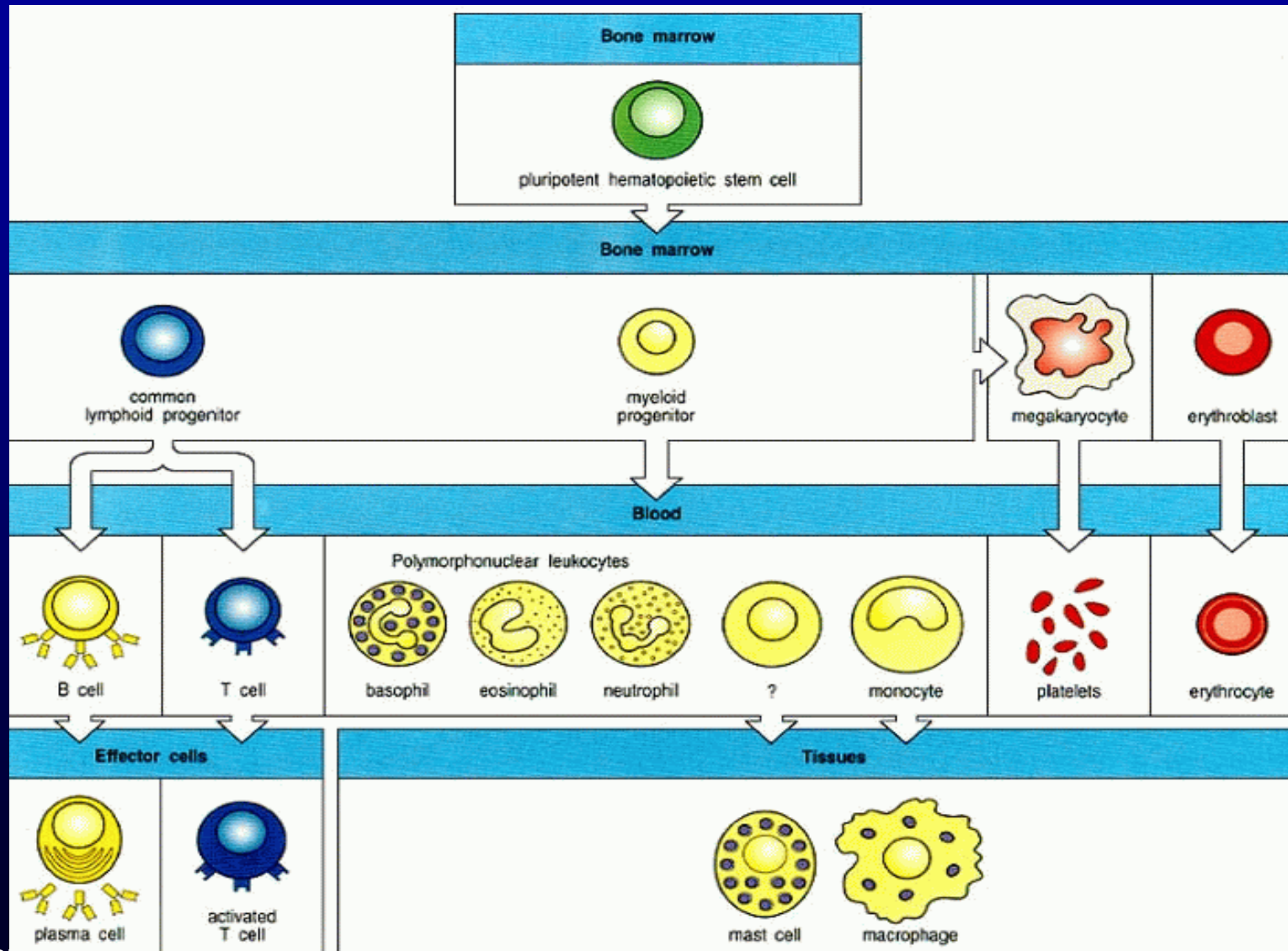
2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

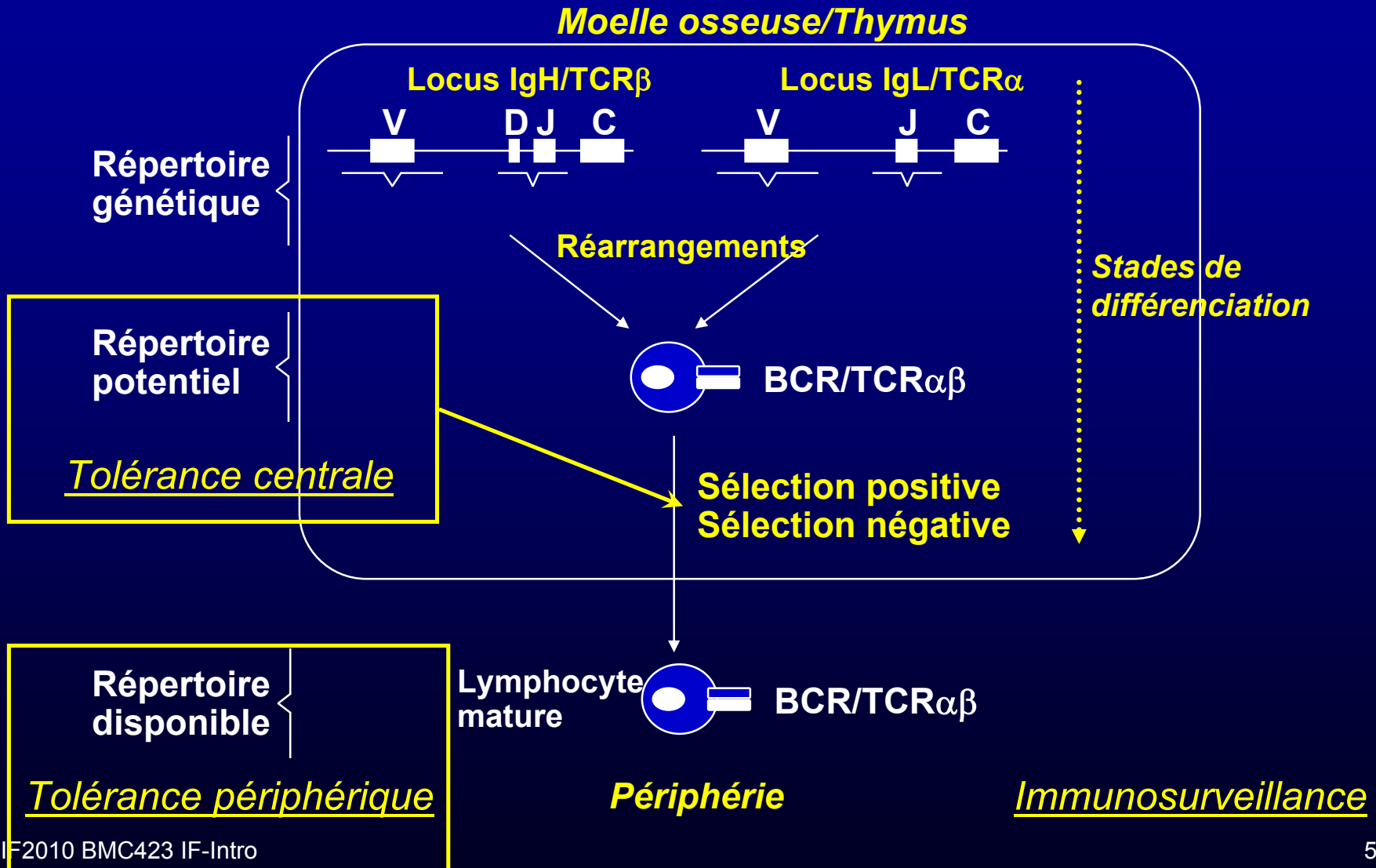
3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

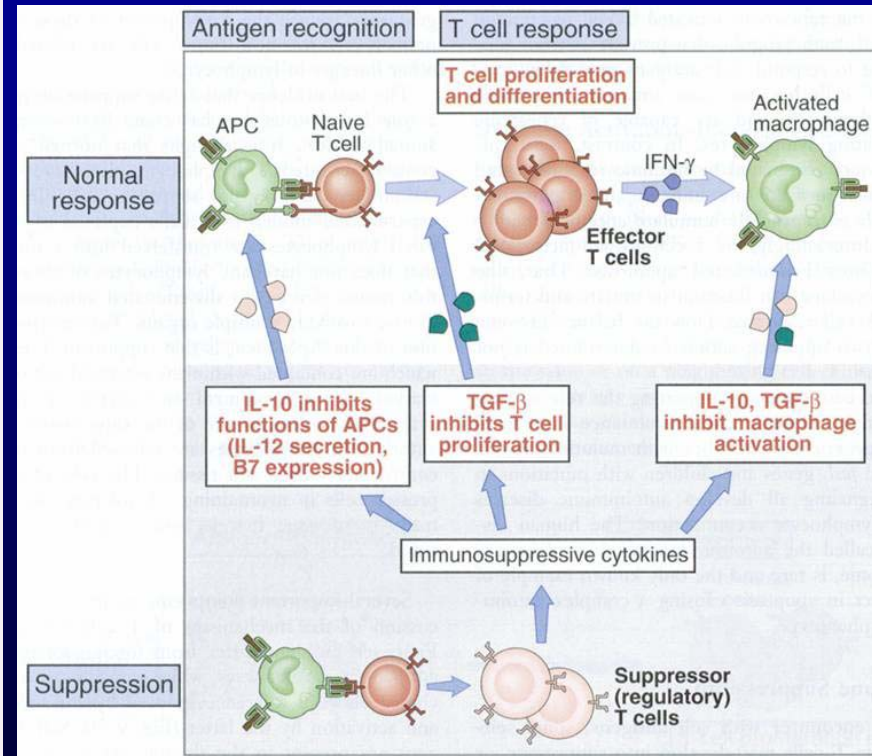
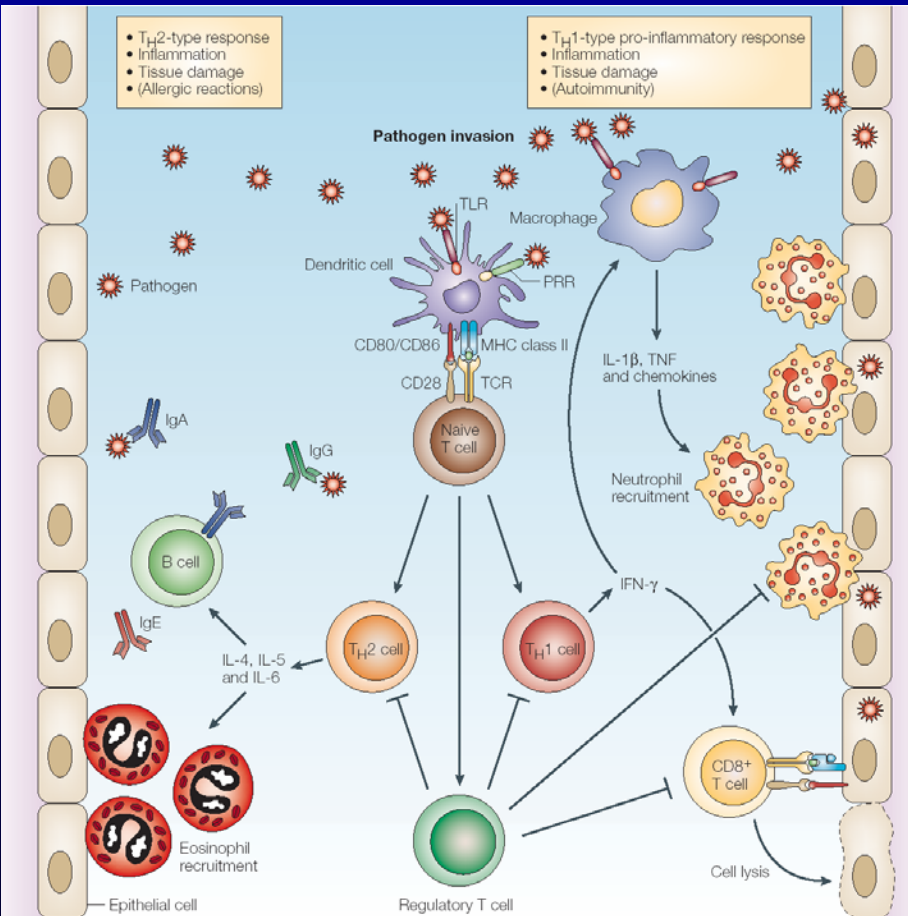
Hématopoïèse



Notions de répertoires



Les cellules T régulatrices

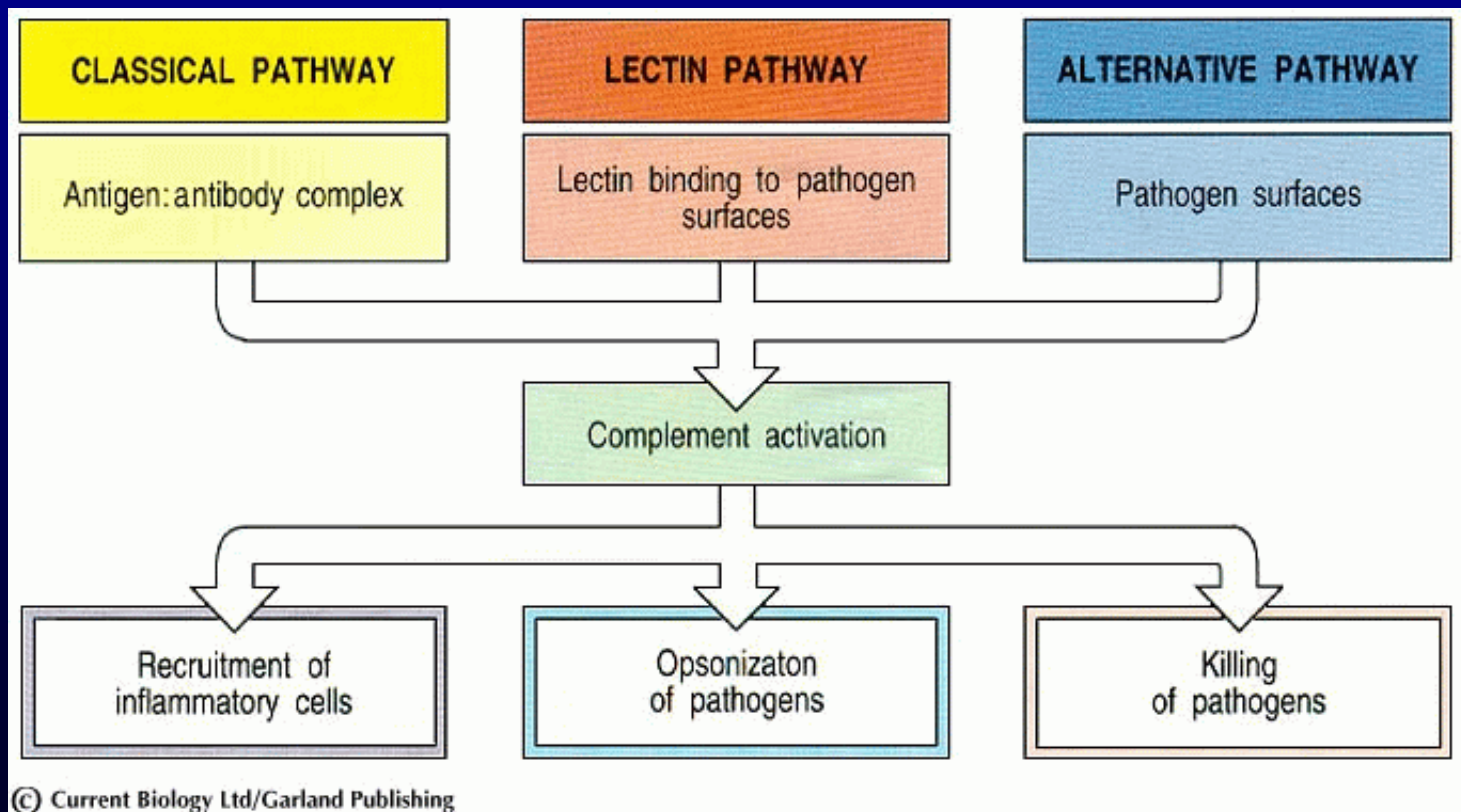


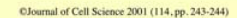
Abbas & Lichtman
Basic Immunology

© 2001 W.B. Saunders

Le système du complément

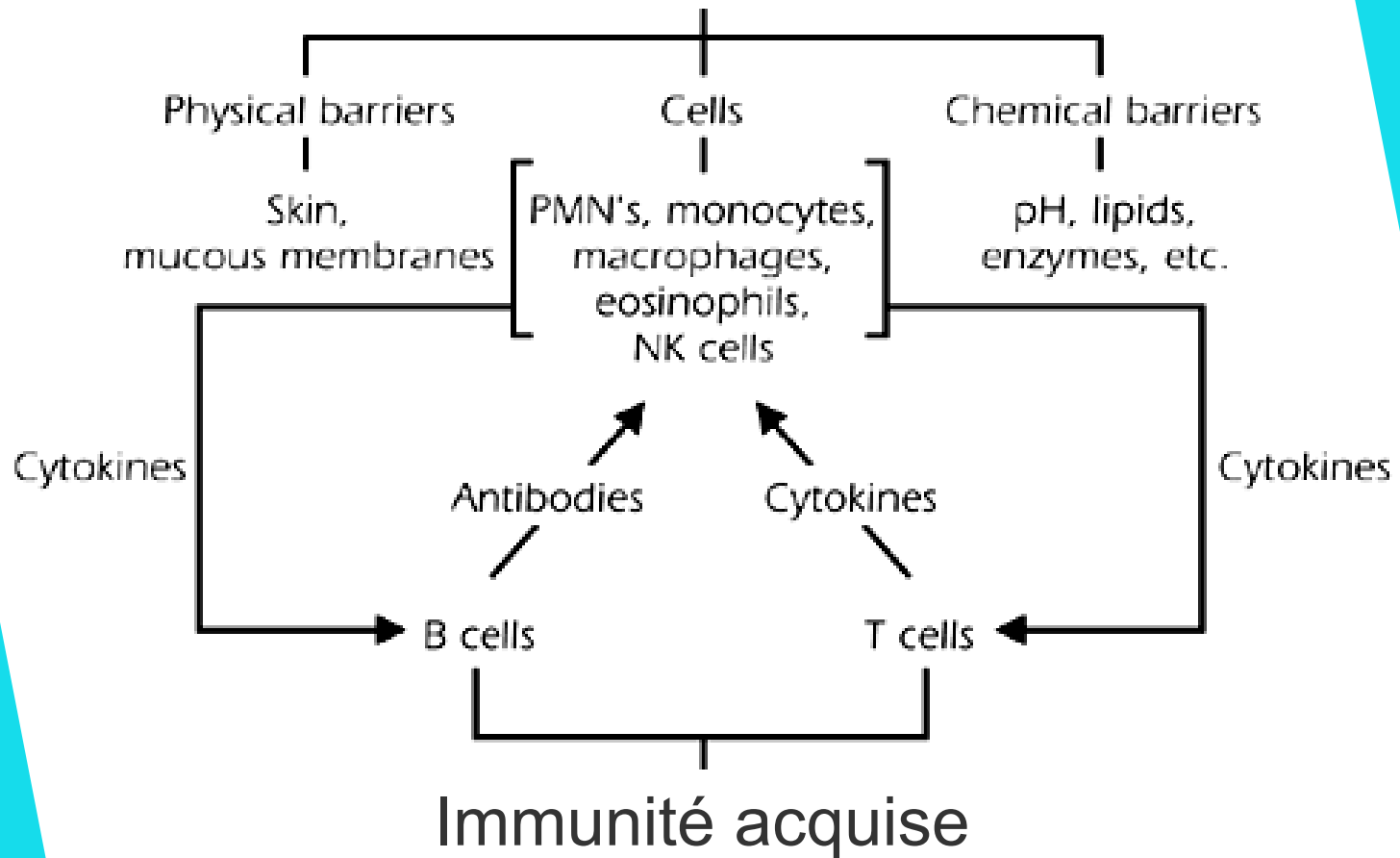
- Système complexe capable d'induire la lyse cellulaire
- Enzymes protéolytiques, protéines et peptides de régulation et d'inflammation, récepteurs cellulaires





Conclusion

Immunité naturelle



Spécificité

Rapidité

Programme BMC423

Introduction

I. Reconnaissances

- Récepteurs de l'Immunité innée et de l'Immunité acquise
- CMH non classique, $\gamma\delta$, NK, NKT

II. Répertoires: diversités, sélections & fonctions

- Mise en place des répertoires; origine de la diversité
- Sélection et dynamique de l'activation lymphocytaire
- Évolution du système immunitaire

III. Régulations

- Tolérance centrale et tolérance périphérique
- Immunosurveillance
- Régulation du complément
- Hématopoïèse

IV. Modèles

- Technologies & modèles expérimentaux
- Histoire des concepts fondamentaux et théories
- Immunologie intégrative & Biologie de systèmes