

Initiation, Fonctions et Régulation de la réponse humorale

IF2011_BMC423

Sophie Sibénil

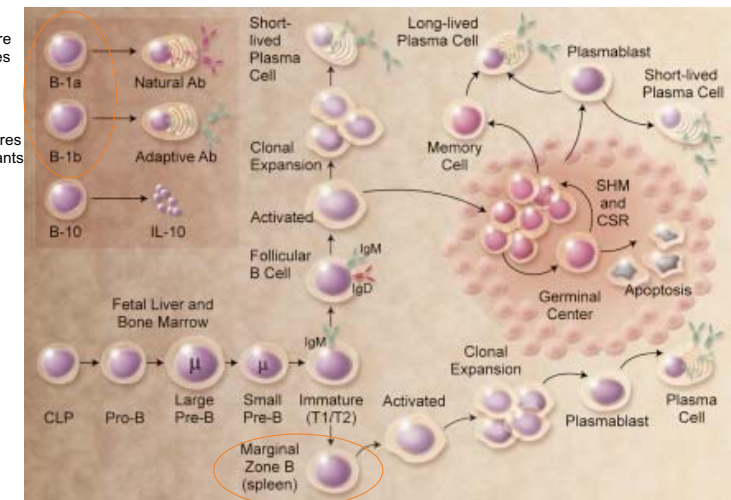
INSERM U945

Hôpital La Pitié Salpêtrière

Les différentes populations de lymphocytes B et la production d'anticorps

Protection innée contre
infections bactériennes
dans hôte naïf

Ac adaptatifs contre
liposaccharides ou autres
antigènes T indépendants



Réponses T-Indépendantes

Les différents types d'antigènes

Les antigènes T-dépendants (T-D):

- Antigènes protéiques
- Apprêtement de l'antigène et présentation CMHII à des LT helper

Les antigènes T-indépendants (T-I) :

- Help des LT non nécessaire
- T-I type I: mitogènes (LPS, CpG, poly-IC), activateurs polyclonaux
- T-I type II: protéines multivalentes, polysaccharides (motifs répétitifs), engage le BCR >> réponses spécifiques de l'antigène

Initiation de la réponse anticorps Cartographie de la rencontre avec l'antigène

- Quels sont les sites de rencontre entre LB et antigènes in vivo ? Mécanismes d'interaction ?
- Les cellules B peuvent rencontrer et répondre à l'Ag par différents mécanismes de façon dépendante de la nature et de la taille de l'antigène lui-même, ainsi que du contexte cellulaire et de la localisation de la présentation de l'antigène
- Important pour l'initiation de la réponse (interactions avec T helper)

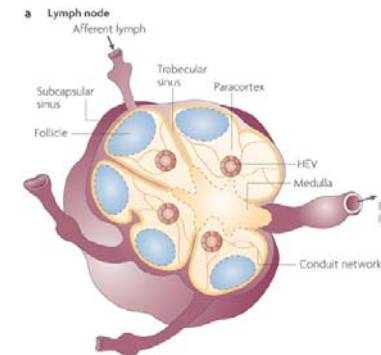
Initiation de la réponse anticorps Cartographie de la rencontre avec l'antigène

- Probabilité de l'événement rencontre entre un Ag et un lymphocyte spécifique de cet Ag capable de monter une réponse rapide et efficace à priori faible
- Pour augmenter la probabilité de cette rencontre : événement qui a lieu dans sites bien définis >> ganglions ou rate (organes lymphoïdes secondaires)
- Sites avec une microarchitecture hautement organisée avec compartimentation des interactions cellulaires >> environnement idéal pour l'initiation des réponses immunes
- OLLre très connectés au systèmes sanguin et lymphatique >> concentration des Ag qui circulent dans l'organisme

Initiation de la réponse anticorps Cartographie de la rencontre avec l'antigène

Ganglions lymphatiques:

- Capsule externe collagène protectrice
- Division en différentes régions:
 - Région macrophages sous-capsulaires (cortex) en bordure des zones B
 - Follicules : Les LB dans cette zone sont organisés en aggrégats. Contiennent des cellules dendritiques folliculaires ICAM1 + VCAM1 + Complement/Fc receptors +). Dans follicules >> centres germinatifs
 - Paracortex: zone T : adjacente aux follicules. Contient HEV (High Endothelial Venules) + APC
 - Medulla, zone la + interne des ganglions, contient LB, LT et riche en DC et macrophages

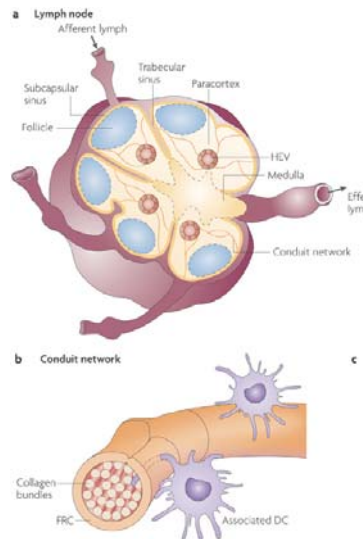


Batista et Harwood, Nature Reviews Immunology, 2009

Initiation de la réponse anticorps Cartographie de la rencontre avec l'antigène

La circulation dans les ganglions lymphatiques:

- La lymphe (chemokines + antigènes collectés dans le corps) entre dans le ganglion via les vaisseaux lymphatiques afférents >> sinus subcapsulaires >> sinus trabeculaires >> medulla >> vaisseaux lymphatiques éfferents
- La lymphe peut également circuler via faisceaux de collagène entourés de FRC (Fibroblastic Reticular Cells) (Conduit Network) >> permet passage de composants de faible poids moléculaire de la lymphe vers HEV
- HEVs dans le paracortex: entrée et sortie de lymphocytes dans et de la lymphe

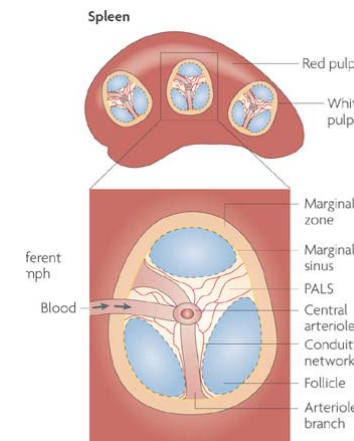


Batista et Harwood, Nature Reviews Immunology, 2009

Initiation de la réponse anticorps Cartographie de la rencontre avec l'antigène

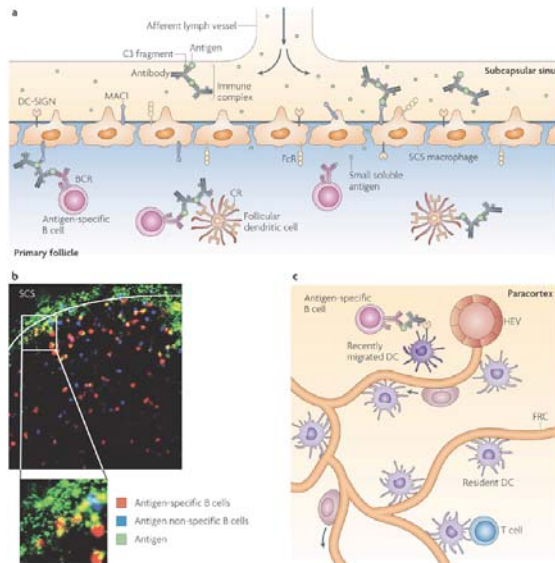
La rate :

- Organisation similaire à celle des ganglions
- Dans pulpe blanche : Zones B (follicules), zones T contenant un réseau de cellules réticulaires (paracortex ou periarteriolar lymphoid sheat, PALS), artériole centrale et zone marginale
- Le sang arrive à la rate par branches artériole >> zone marginale >> pulpe rouge
- Zone marginale: contient macrophages, DC + population particulière de LB : les LB de la zone marginale (participent au développement des réponses T-dépendantes et T-indépendantes précoces)
- Pulpe rouge: très irriguée, contient APC et lymphocytes et cellules plasmatisques



Batista et Harwood, Nature Reviews Immunology, 2009

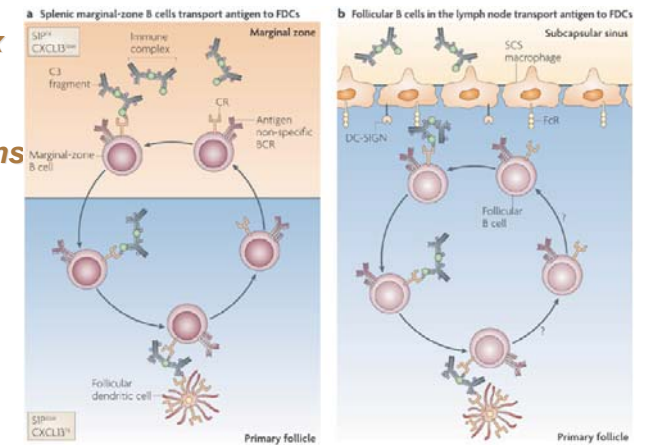
Interactions entre Ag et LB spécifiques de l'Ag dans le ganglion



Batista et Harwood, *Nature Reviews Immunology*, 2009

Nature Reviews Immunology

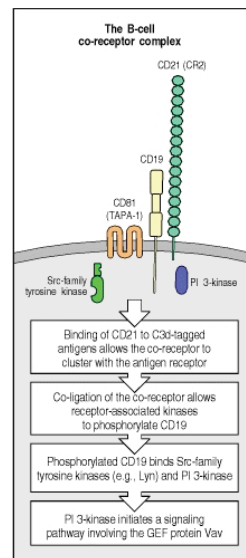
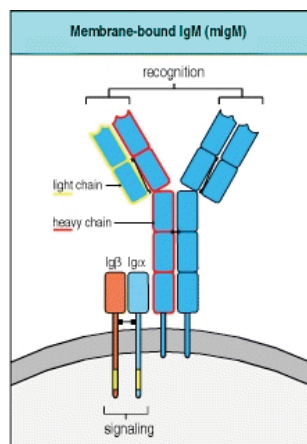
Transport de l'antigène aux cellules dendritiques folliculaires dans la rate et le ganglion



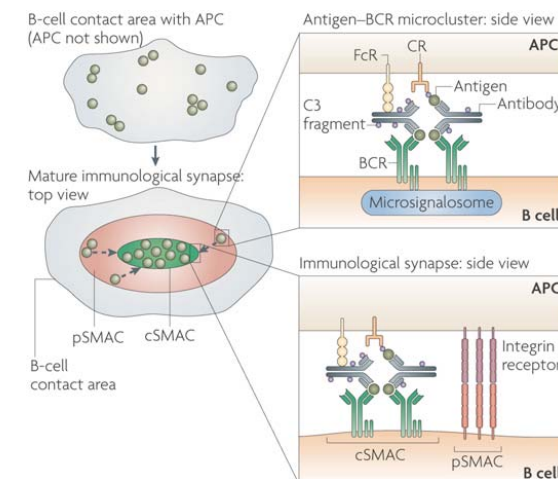
Nature Reviews Immunology

Batista et Harwood, *Nature Reviews Immunology*, 2009

Initiation de la réponse anticorps Le complexe BCR



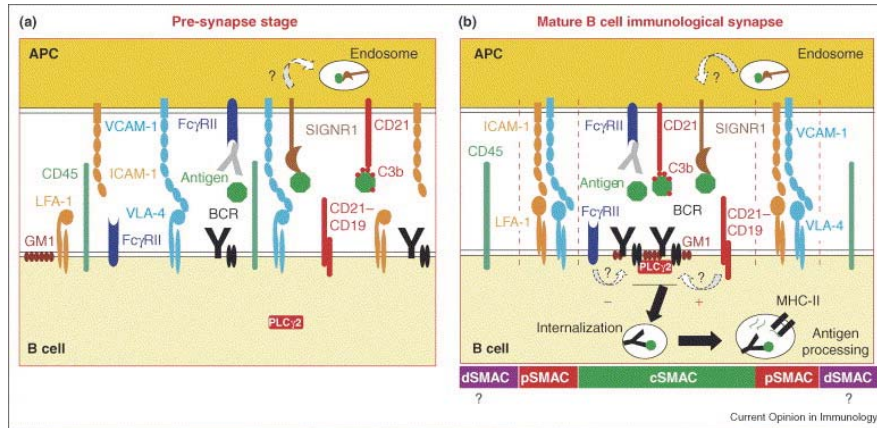
Initiation de la réponse anticorps La synapse B



Batista et Harwood, *Nature Reviews Immunology*, 2009

Nature Reviews Immunology

Initiation de la réponse anticorps La synapse B



SMAC: Supramolecular activation cluster

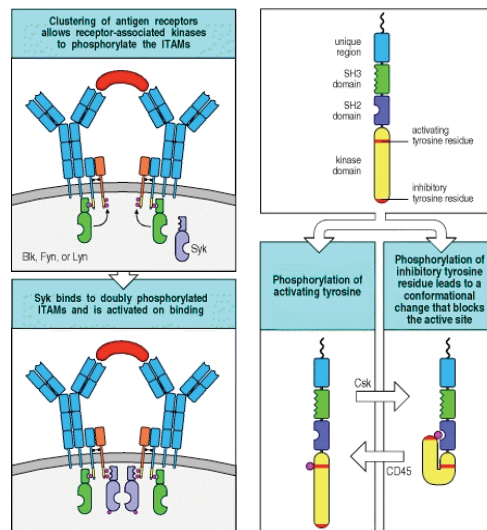
Initiation de la réponse anticorps La synapse B

Presenting cell	Receptor	Antigen presented	Presentation strategy
Macrophage	MAC1	Complement-coated antigen	Remains on the cell surface
	FcγRIIB	IgG-coated antigen	Internalized in neutral endosomes and recycled?
	DC-SIGN	Carbohydrate-containing antigen	Internalized in neutral endosomes and recycled?
DC	FcγRIIB	IgG-coated antigen	Internalized in neutral endosomes and recycled?
	DC-SIGN	Carbohydrate-containing antigen	Internalized in neutral endosomes and recycled?
FDC	CR1 and CR2	Complement-coated antigen	Remains on the cell surface
Marginal-zone B cell	FcγRIIB	IgG-coated antigen	Internalized in neutral endosomes and recycled?
	CR1 and CR2	Complement-coated antigen	Remains on the cell surface
Follicular B cell	FcγRIIB	IgG-coated antigen	Internalized in neutral endosomes and recycled?

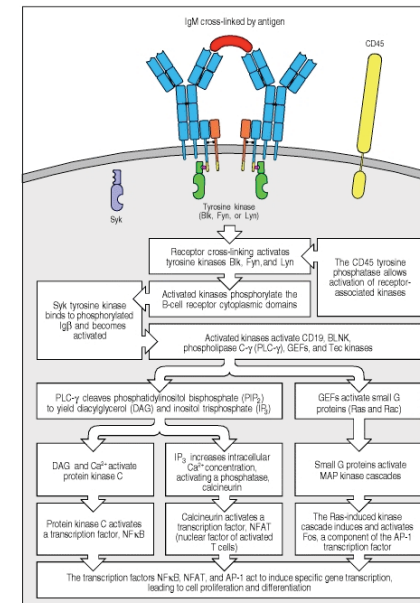
CR, complement receptor; DC, dendritic cell; DC-SIGN, DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin; FcγRIIB, low-affinity Fc receptor for IgG; FDC, follicular DC; ICAM3, intercellular adhesion molecule 3; MAC1, macrophage receptor 1.

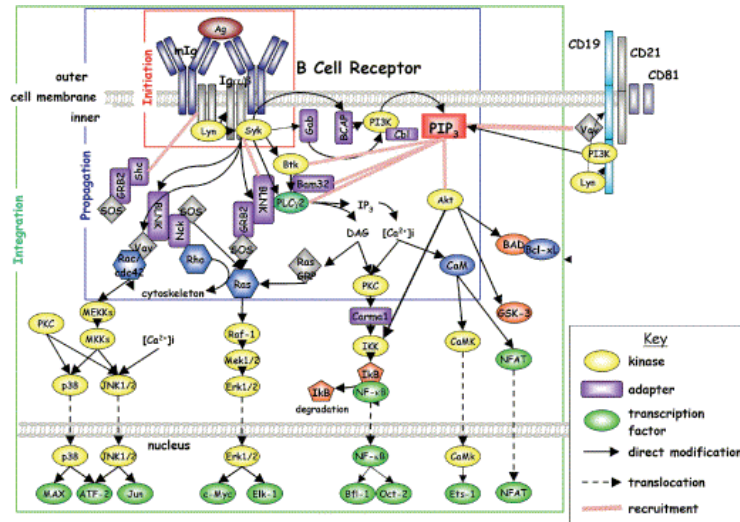
Batista et Harwood, *Nature Reviews Immunology*, 2009

La signalisation du BCR



La signalisation du BCR





➤ Présentation de l'Ag par LB pré-activé à un LTh

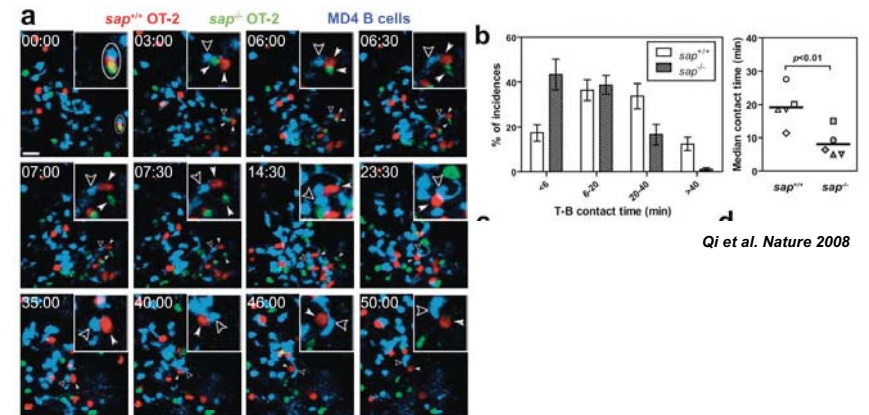
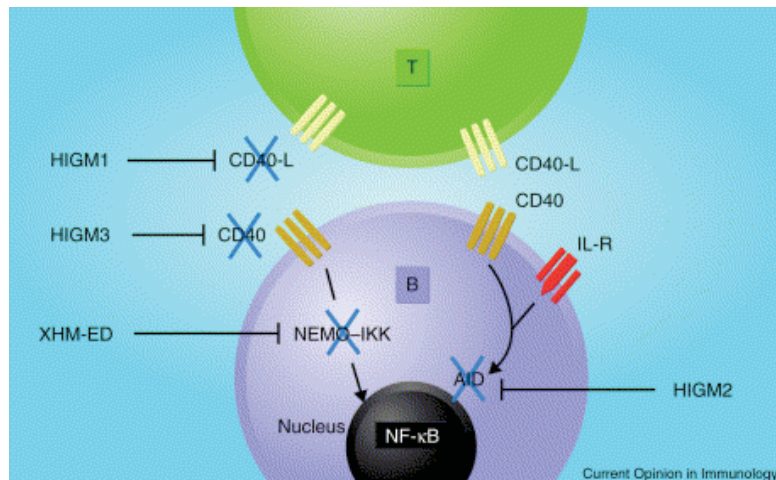
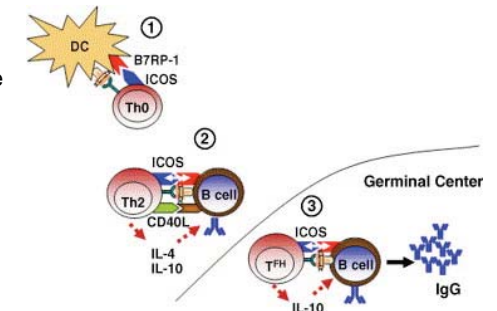
Interactions TCR / CMHII + peptide présenté par le LB)

➤ Interactions molécules de costimulation

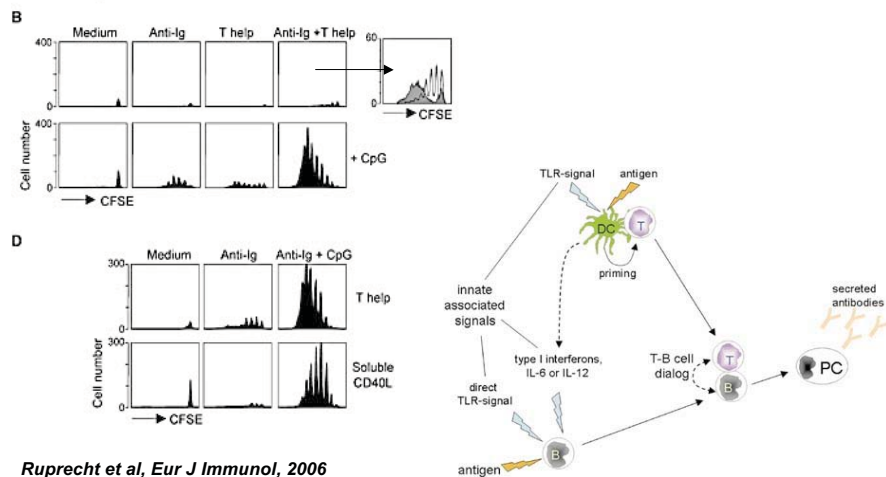
➤ Production de cytokines

➤ Prolifération LB et formation de centres germinatifs (commutation de classe et hypermutations somatiques)

Mécanismes dépendants de AID
(Activation-Induced Cytidine Deaminase)

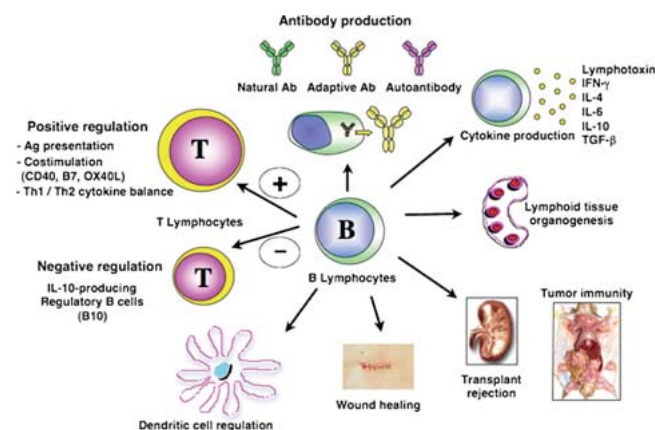


SAP: petite protéine adaptatrice impliquée dans l'activation des LT
Déficience en SAP >> défaut de formation de centres germinatifs

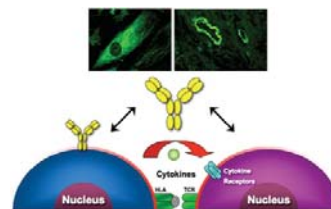
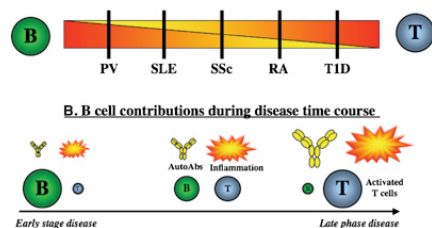


Ruprecht et al, Eur J Immunol, 2006

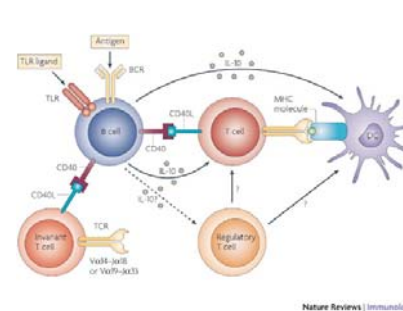
Les lymphocytes B régulent les réponses immunes et le développement du système immunitaire



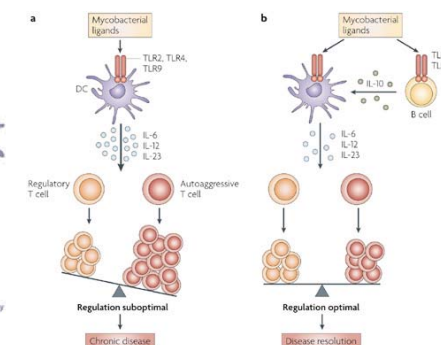
A. B cell contributions to each autoimmune disease



Rôle des lymphocytes B dans l'autoimmunité ?

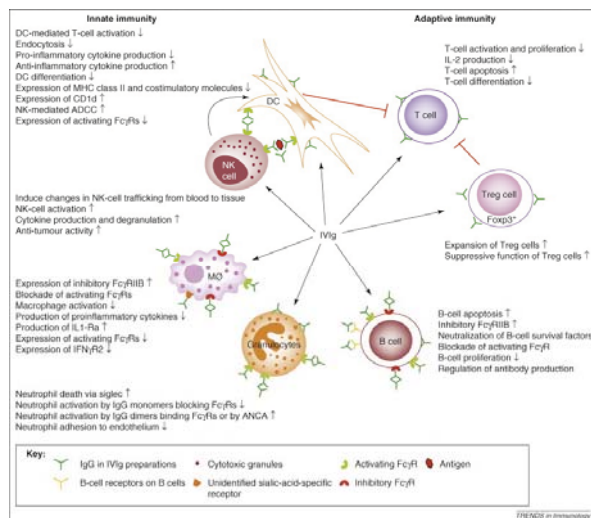


Nature Reviews | Immunology

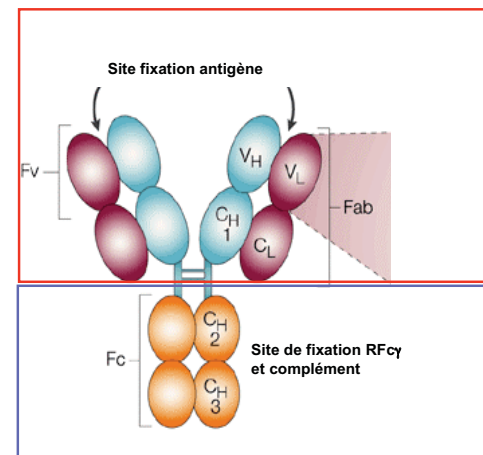


Nature Reviews | Immunology

Implication thérapeutique des anticorps dirigés contre les molécules du soi : les immunoglobulines intraveineuses



Fonctions des anticorps et regulation du système immunitaire par les anticorps

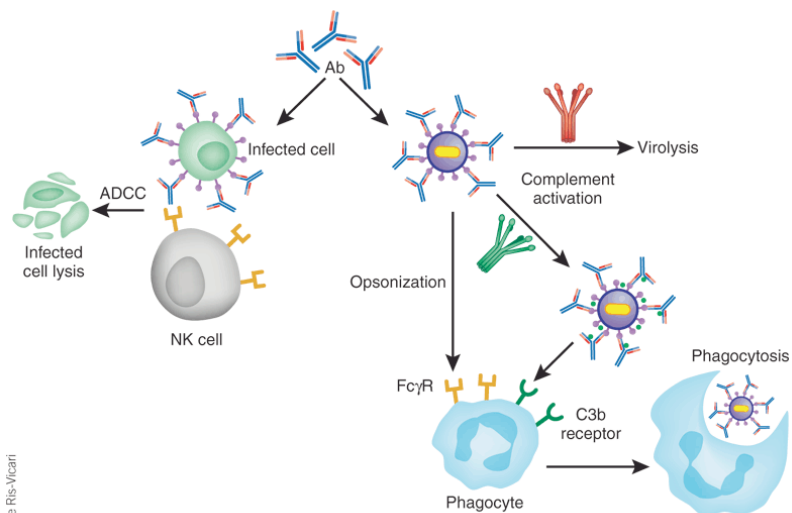


Fonctions de liaison à la cible

Fonctions effectrices

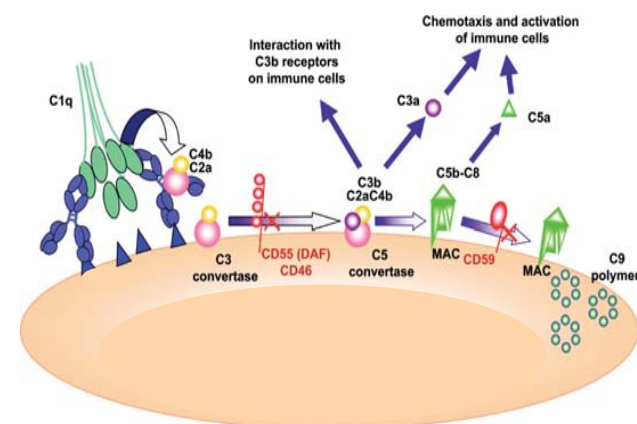
(D'après Brekke et Sandlie., Nat Rev Drug Discover, 2003)

Fonctions des anticorps



Katlie Ris-Vicari

Fonctions des anticorps



D'après Cartron et al., Blood 2004

Fonctions effectrices via interactions Fc / RFc :

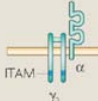
Fixation aux RFc:

IgG → RFc γ , RFc η

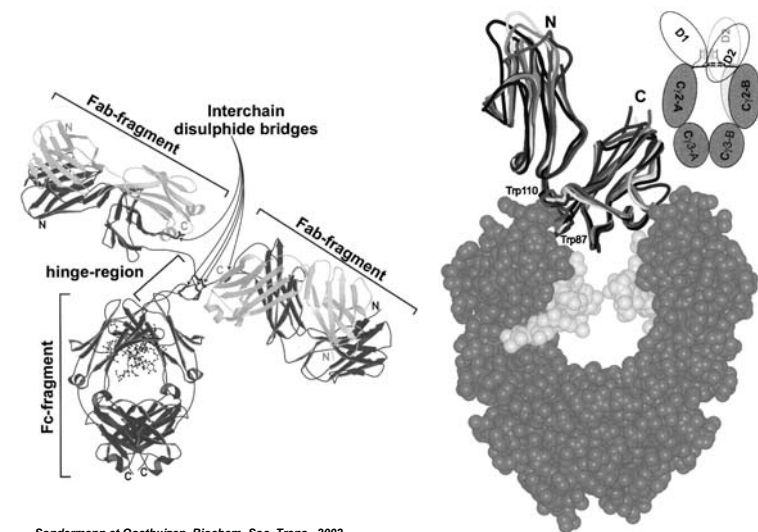
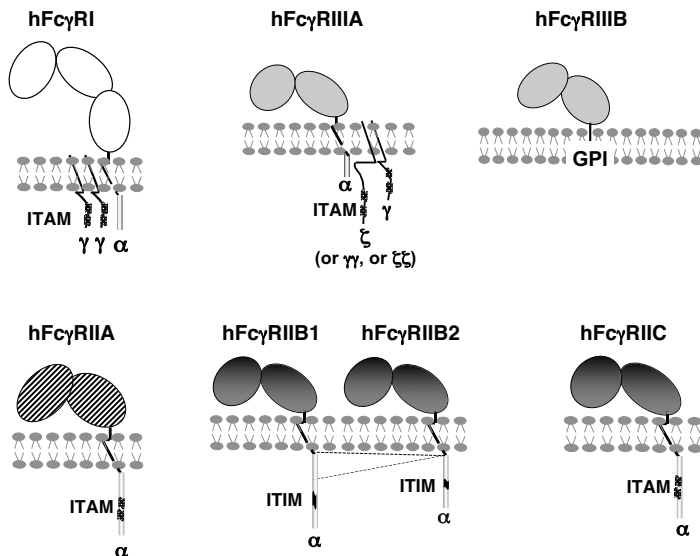
IgA → RFc α I

IgM → RFc μ

IgE → RFc ϵ

	Activating Fc receptors					Inhibitory Fc receptor
Mouse						
Structure						
Name	FcγRI	FcγRIII	FcγRIV	FcγRIIB		
Affinity	High	Low to medium	Low to medium	Low to medium		
Human						
Structure						
Name	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIC	FcγRIIIA	FcγRIIB	FcγRIIB
Affinity	High	Low to medium	Low to medium	Low to medium	Low to medium	Low to medium
Alleles		FcγRIIA ^{128H} FcγRIIA ^{128K}		FcγRIIIA ^{158V} FcγRIIIA ^{158F}	NA1 NA2	FcγRIIB ^{232K} FcγRIIB ^{232T}

Nature Reviews | Immunology



Sondermann et Oosthuizen, Biochem. Soc. Trans., 2002

Human					
Structure					
Name	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIC	FcγRIIIA	FcγRIIIB
	Monocytes, macrophages, précurseurs CD34 ⁺	Monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques, plaquettes	Cellules NK	Cellules NK, monocytes, macrophages	Neutrophiles
					Lymphocytes B, basophiles, mastocytes, monocytes, macrophages, cellules dendritiques

Activating Fc receptors				Inhibitory Fc receptor
Mouse				
Structure				
Name	FcγRI	FcγRIII	FcγRIV	FcγRIIB
	Monocytes, macrophages, cellules dendritiques	Cellules NK, monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques	Monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques	Lymphocytes B, basophiles, mastocytes, monocytes, macrophages, cellules dendritiques , neutrophiles

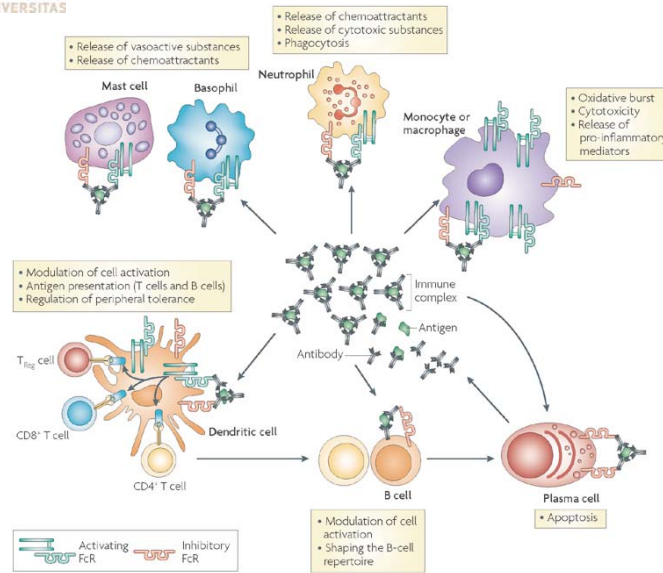
- La plupart des cellules immunitaires (macrophages, monocytes, cellules dendritiques) ont à leur surface **à la fois des RFcγ activateurs et des RFcγ inhibiteurs**
- Deux types cellulaires ne co-expriment pas des récepteurs activateurs et inhibiteurs:
 - Les cellules NK (RFcγIII⁺)
 - Les lymphocytes B (RFcγIIB⁺)

Human					
Structure					
Name	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIC	FcγRIIIA	FcγRIIIB
	IgG1 IgG3 >> IgG4	IgG1 IgG3 IgG2 >> IgG4	IgG1 IgG3 IgG2 >> IgG4	IgG1 IgG3 IgG2 >> IgG4 >> IgG2	IgG1 IgG3 > IgG2 > IgG4
Mouse					
Structure					
Name	FcγRI	FcγRIII	FcγRIV	FcγRIIB	
	IgG2a	IgG1 IgG2a IgG2b >> IgG3	IgG2a IgG2b >> IgG3	IgG1 IgG2a IgG2b >> IgG3	

- Pour l'Homme : **IgG1 et IgG3 pro-inflammatoires**
- Pour la souris : **IgG2a et IgG2b pro-inflammatoires** (activité > IgG1 et IgG3 *in vivo*)
- Malgré ces capacités d'interactions *in vitro*, l'activité *in vivo* de chacun des isotypes peut dépendre d'autres facteurs (cellules effectrices RFcγ⁺, environnement cytokinique....)

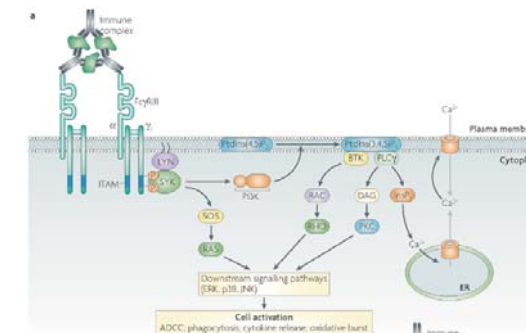
Exple: dans le modèle de thrombocytopénie immune : activité *in vivo* des IgG2b exclusivement dépendante du RFcγIV

Fonctions des RFcy



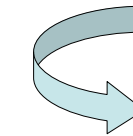
Nature Reviews | Immunology

Fonctions des RFcy



Cross-link RFcy activateurs :

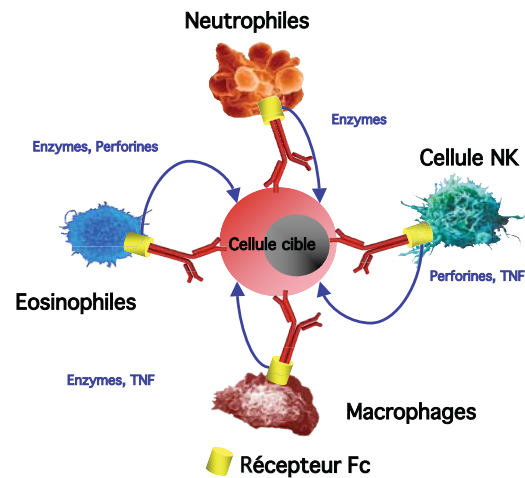
- Phosphorylation ITAM (Src)
- Recrutement kinase Syk
- Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
- Ca²⁺ intracellulaire



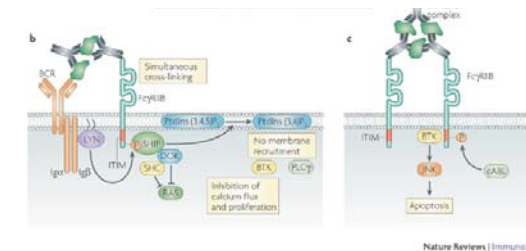
Endocytose, phagocytose, ADCC, production de cytokines....

Fonctions des RFcy

ADCC ou Cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps

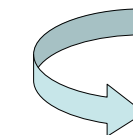


Fonctions des RFcy



Cross-link RFcy inhibiteurs et BCR :

- Phosphorylation ITIM (Lyn)
- Recrutement phosphatase SHIP
- Hydrolyse Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate



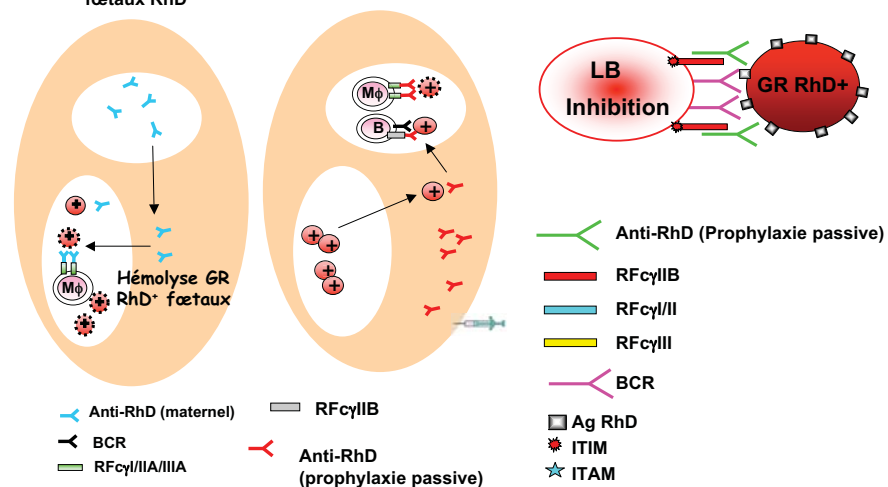
Inhibition de l'activation des LB, apoptose des LB

Fonctions des RFcγ: applications thérapeutiques

L'engagement du RFcγIIb comme régulateur de la réponse humorale

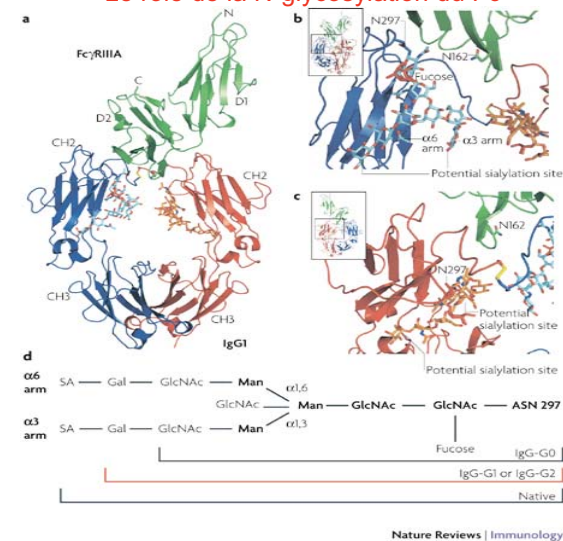
Hémolyse globules rouges fœtaux RhD⁺

Prévention de l'alloimmunisation



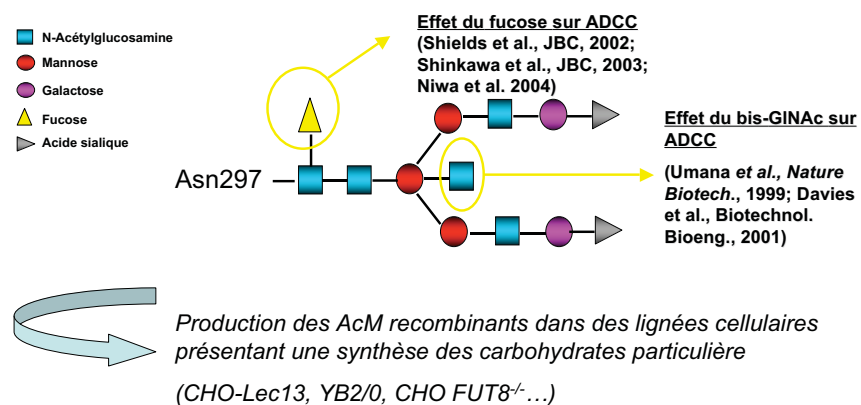
Modulation des fonctions effectrices des anticorps

Le rôle de la N-glycosylation du Fc

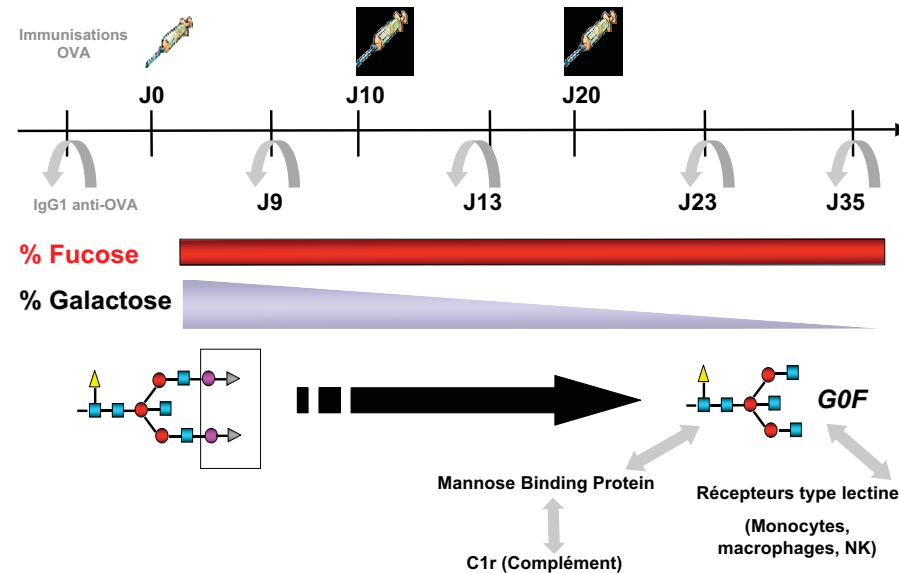


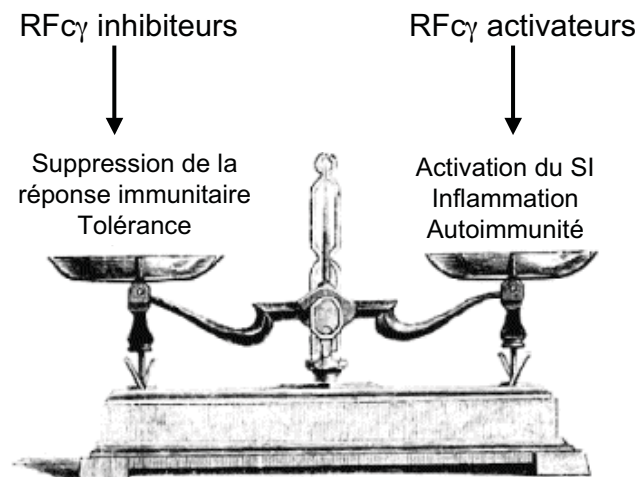
Modulation des fonctions effectrices des anticorps

Le rôle de la N-glycosylation du Fc



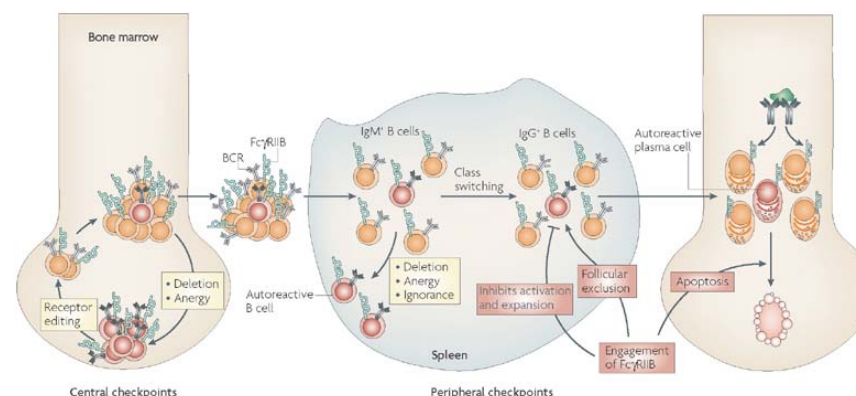
Modulation des fonctions effectrices des anticorps





Délétion / Polymorphisme	Fonctions cellulaires	Phénotype
Chaîne γ (RFc activateurs) / ou Chaîne α RFc γ III / ou RFc γ III ^{-/-}	Diminution : ADCC Phagocytose Opsonisation	Résistance anaphylaxie et autoimmunité
RFc γ IIB	Augmentation: Réponse des macrophages aux IC Flux calcique Phagocytose Maturation des cellules dendritiques par IC	Sensibilité anaphylaxie et autoimmunité
Polymorphisme promoteur FCGR1B (souches NZB, NOD, BXSB, MRL)	Réduction de l'expression du RFc γ IIB sur les LB activés, les LB du centre germinatif et les plasmocytes	Autoimmunité (lupus)

Human	Promoter polymorphism	Increased level of SLE; Increased disease severity	Low expression due to decreased binding of activating transcription factors
	Allelic variant (I232T)	SLE associated	Impaired recruitment to lipid rafts
	Not defined	SLE associated	Impaired expression of FCγRIIB



Centre germinatif: délétion des LB faible affinité pour l'antigène

Nature Reviews | Immunology
Moelle osseuse: Régulation des plasmocytes longue durée de vie

- La réponse humorale est initiée par la rencontre avec un antigène qui peut être soluble ou lié à la membrane de cellules
- Les premières étapes de la réponse humorale font intervenir la formation d'une synapse immunologique
- La liaison du BCR avec l'antigène induit des phosphorylations de motifs ITAM + recrutement de protéines adaptatrices
- Des signaux supplémentaires sont nécessaires pour une activation optimale des LB naïfs
- Un help des LT est nécessaire pour la formation de centres germinatifs (commutation de classe et maturation de l'affinité)
- Les fonctions des anticorps : sont liés aux fonctions de liaison à la cible + fonctions effectrices dépendantes des interactions Fc / RFc
- Les propriétés structurales des anticorps ont une influence sur leurs propriétés effectrices
- La réponse anticorps est régulée par différents mécanismes (certains RFcγIIb dépendants) (autoimmunité : dérégulation de ces contrôles)