

## Introduction aux concepts fondamentaux de l'immunologie

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

IF-Intro  
février 2011

IF2011 MV423 IF-Intro

1

## Bases de la réponse immunitaire

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

IF2011 MV423 IF-Intro

3

## 1<sup>ère</sup> 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

IF2011 MV423 IF-Intro

4

## Émergence de l'immunologie

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

IF2011 MV423 IF-Intro

5

### 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

self antigens                      self antigens

IF2011 MV423 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 donné expriment des récepteurs de même spécificité

foreign antigen

Effector cells eliminate antigens

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

IF2011 MV423 IF-Intro 8

## Bases de la réponse immunitaire

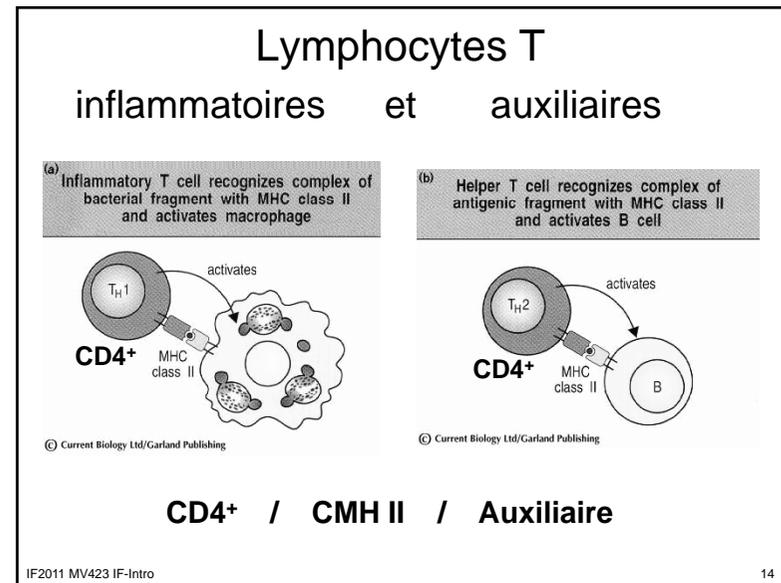
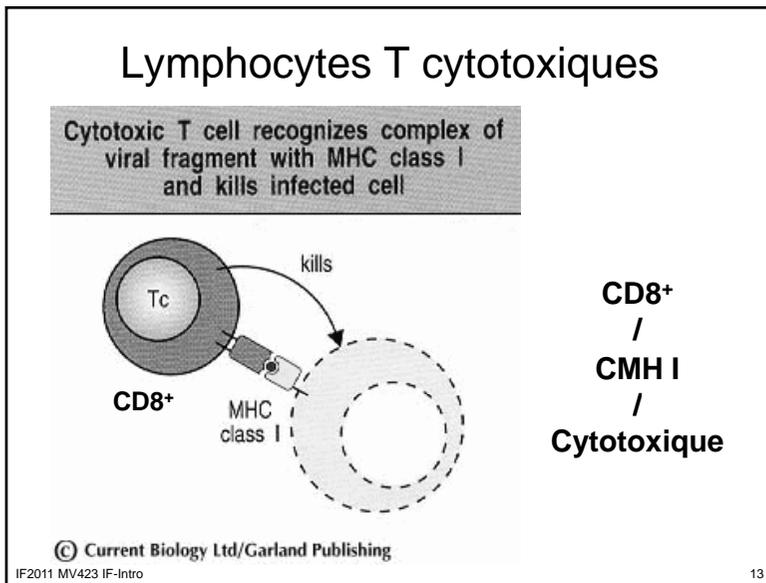
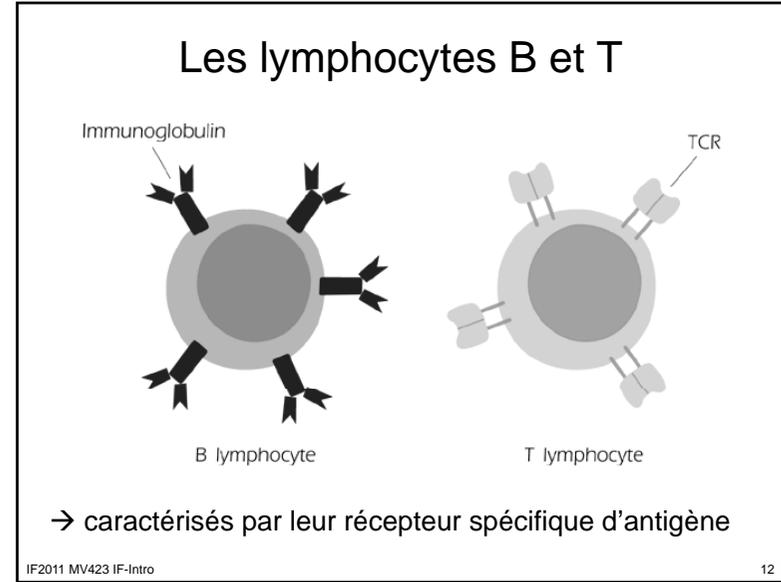
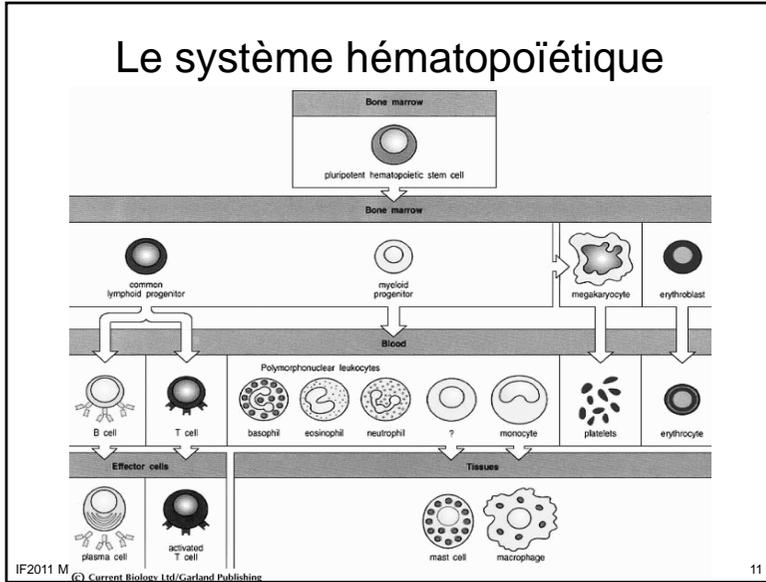
1. Historique
2. *Composants cellulaires et moléculaires*
3. Concepts fondamentaux

IF2011 MV423 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

IF2011 MV423 IF-Intro 10



## 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 (IL1, TNF, IL12, chimiokines...)

### 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 $\gamma$ RIII) → ADCC
- Production de cytokines (IFN- $\gamma$ )

IF2011 MV423 IF-Intro

15

## Autres composants cellulaires

### Mastocytes et Basophiles

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

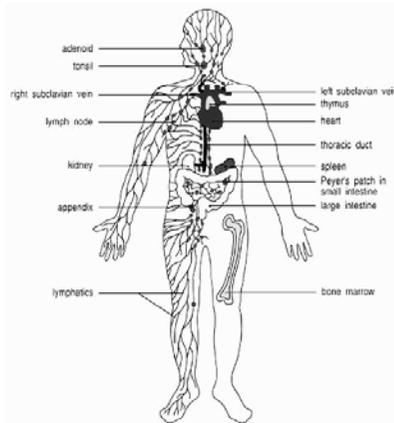
### Granulocytes

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

IF2011 MV423 IF-Intro

16

## Maturation des lymphocytes



Origine: moelle osseuse

Différenciation: organes lymphoïdes centraux → moelle osseuse et thymus

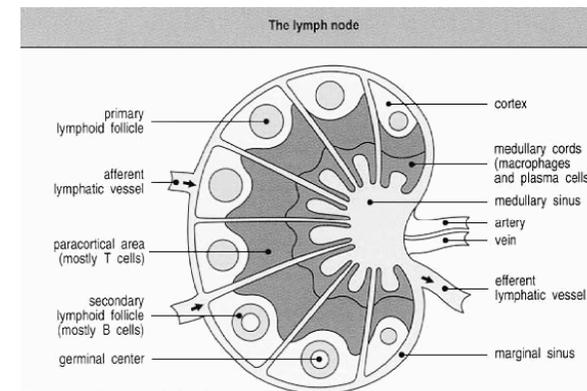
Fonction dans les organes lymphoïdes périphériques: rate, ganglions lymphatiques, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

© Current Biology Ltd/Garland Publishing  
IF2011 MV423 IF-Intro

17

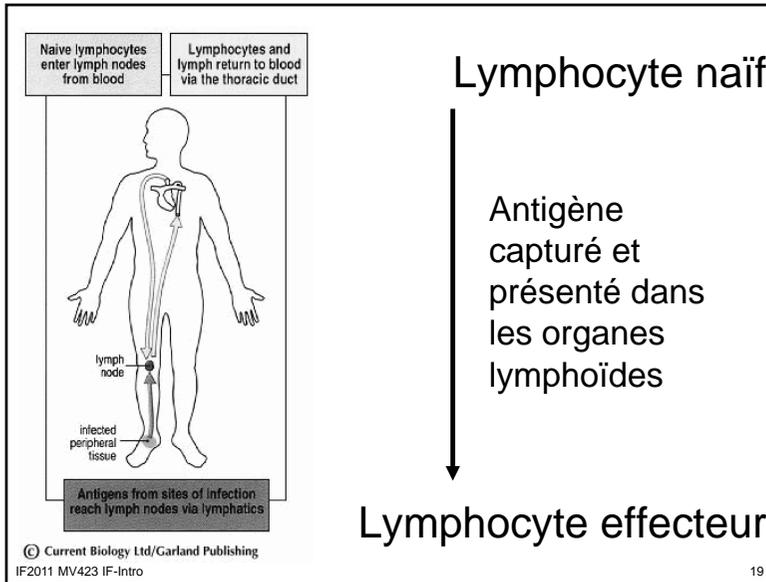
## Organes lymphoïdes périphériques

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

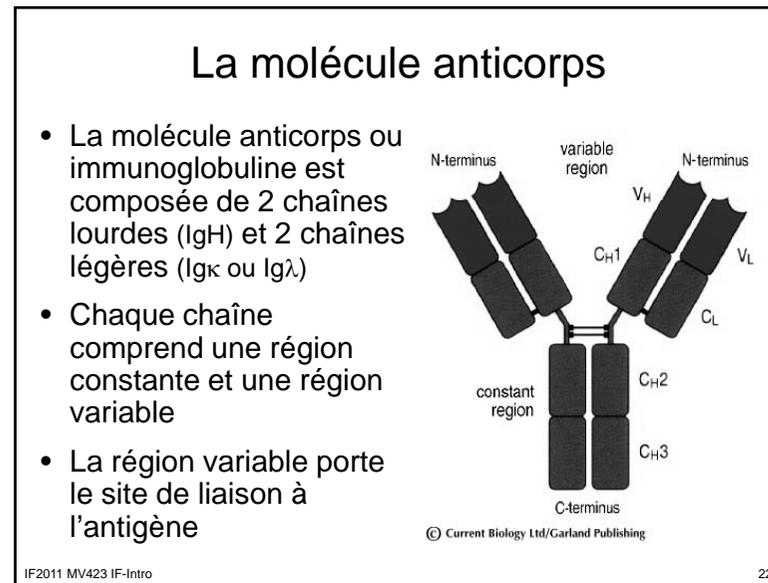
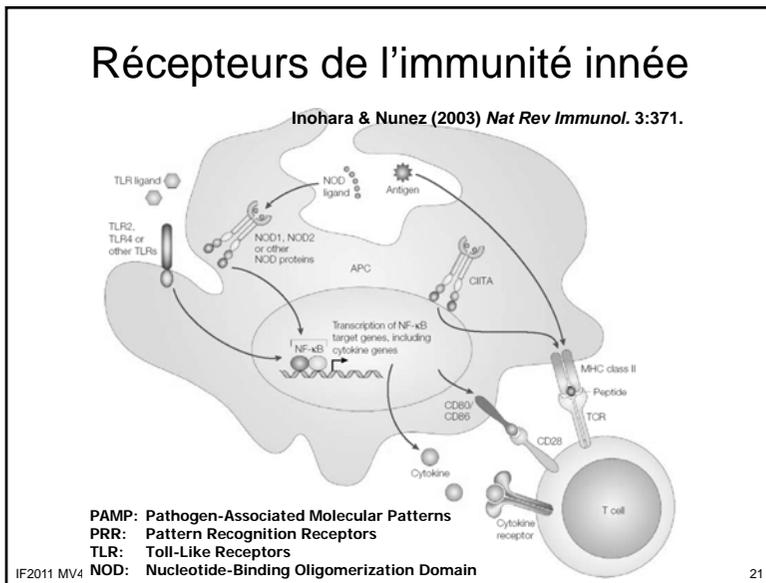


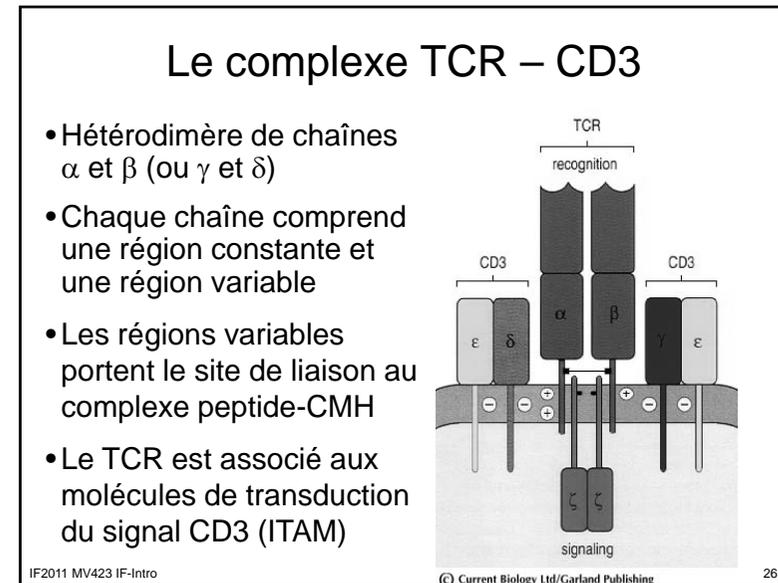
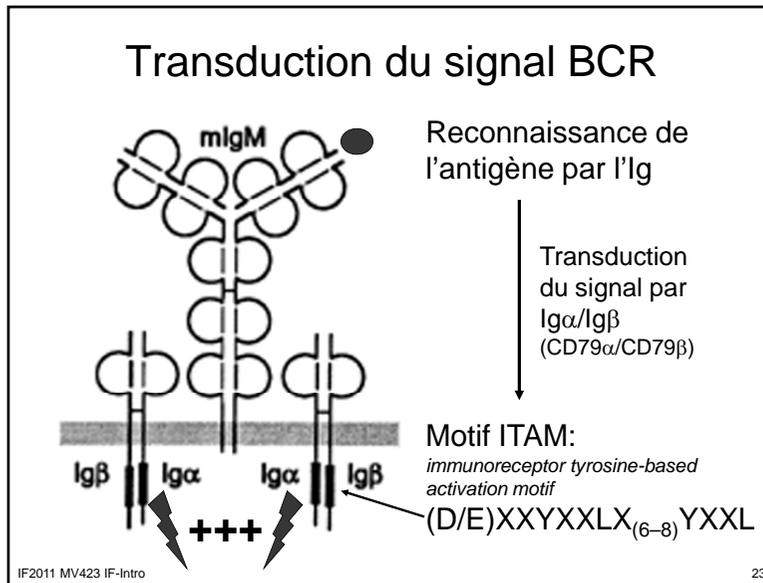
IF2011 MV423 © Current Biology Ltd/Garland Publishing

18



- ### 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
  - ...
- IF2011 MV423 IF-Intro





### Complexe majeur d'histocompatibilité

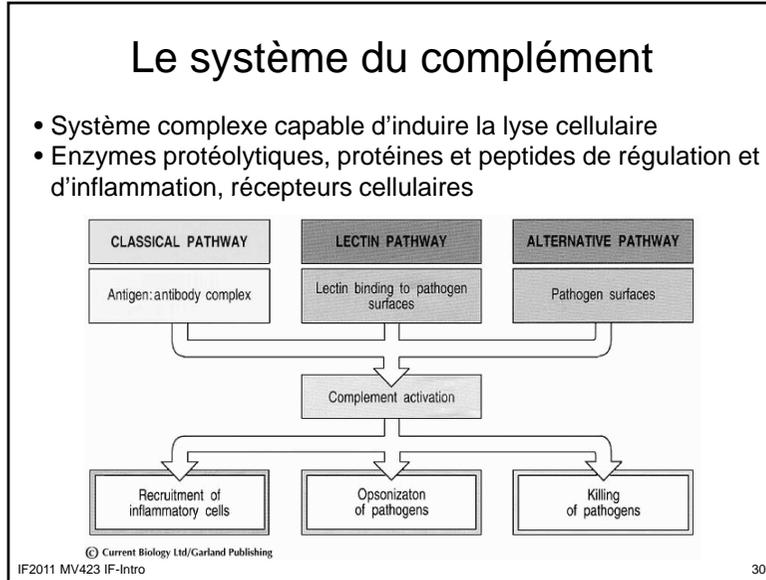
- Complexe génétique codant les molécules du CMH de classes I et II → présentation antigénique de peptides aux lymphocytes T
- Expression cellulaire:
  - CMH I → expression ~ubiquitaire
  - CMH II →  $\phi$  dendritiques, macrophages,  $\phi$  B (APC)
- Fort degré de polymorphisme
- Rôle dominant en transplantation → rejet de greffe

IF2011 MV423 IF-Intro 27

### 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)

IF2011 MV423 IF-Intro 29



### Bases de la réponse immunitaire

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

IF2011 MV423 IF-Intro 31

### 1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

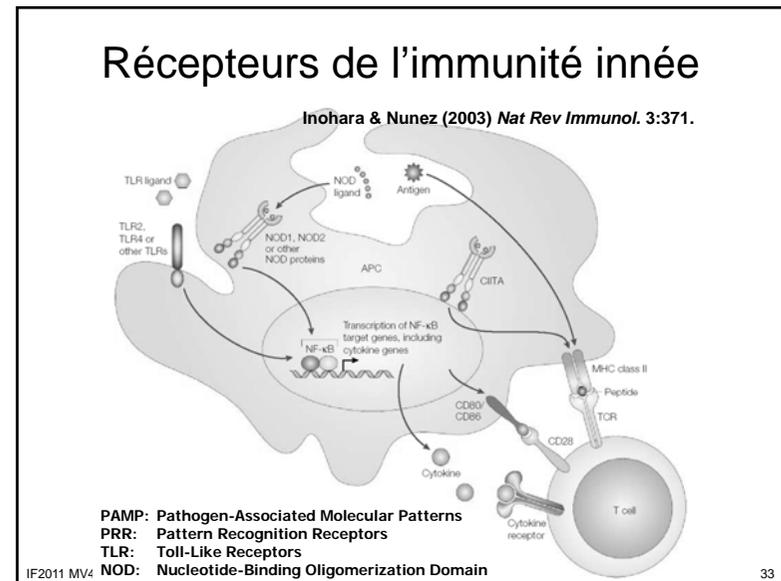
### 2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

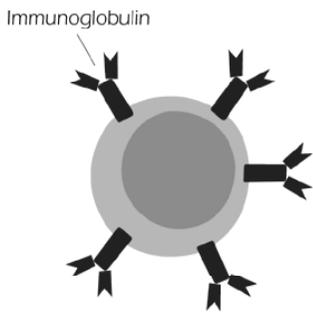
### 3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

IF2011 MV423 IF-Intro 32

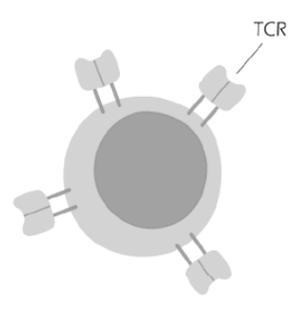


### Les lymphocytes B et T



Immunoglobulin

B lymphocyte



TCR

T lymphocyte

→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

IF2011 MV423 IF-Intro 34

### Reconnaisances non classiques

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

IF2011 MV423 IF-Intro 35

### 1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

### 2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

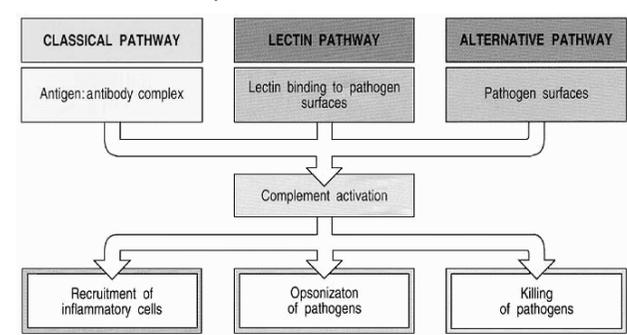
### 3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

IF2011 MV423 IF-Intro 36

### Le système du complément

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



```

graph TD
    CP[CLASSICAL PATHWAY] --> CA[Complement activation]
    LP[LECTIN PATHWAY] --> CA
    AP[ALTERNATIVE PATHWAY] --> CA
    CA --> RIC[Recruitment of inflammatory cells]
    CA --> OP[Opsonization of pathogens]
    CA --> KP[Killing of pathogens]
    
```

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

IF2011 MV423 IF-Intro 37

### Cellules présentatrices spécialisées

<b>A</b>	Dendritic cell	Macrophage	B lymphocyte
© Current Biology Ltd/Garland Publishing			
<b>CMH II+</b>	<b>CMH II+</b>	<b>CMH II+</b>	
<b>B</b>	Dendritic cell	Macrophage	B lymphocyte
IF2011 MV423 IF-Intro			38

### Coopération cellulaire et activation

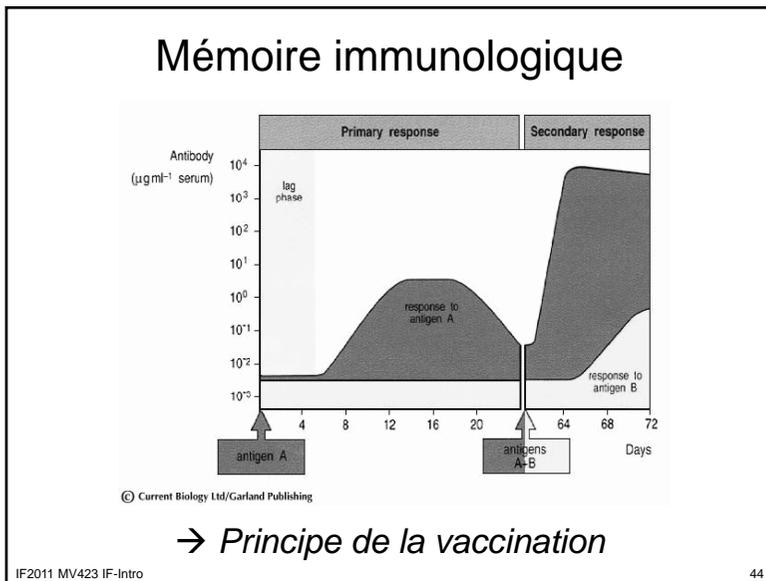
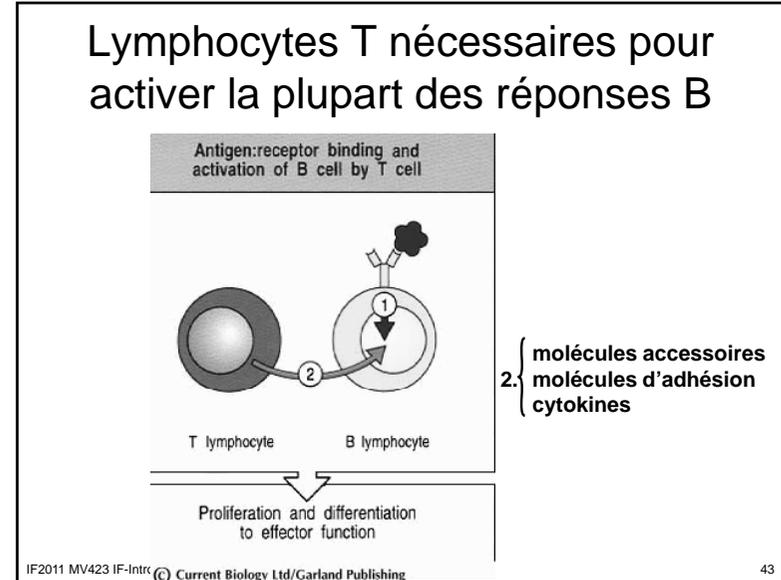
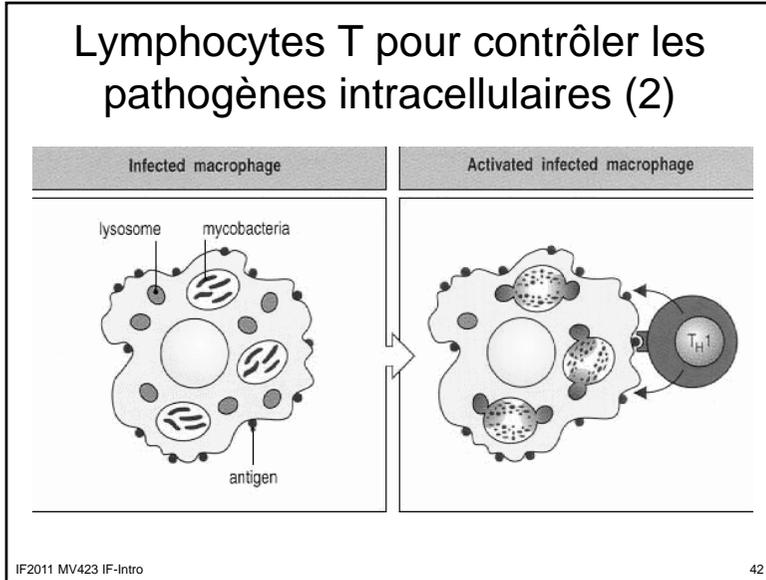
<b>Antigen:receptor binding and activation of B cell by T cell</b>	<b>Antigen:receptor binding and co-stimulation of T cell by dendritic cell</b>
T lymphocyte      B lymphocyte	dendritic cell      T lymphocyte
Proliferation and differentiation to effector function	Proliferation and differentiation to effector function
© Current Biology Ltd/Garland Publishing	
→ Rôle critique de l'environnement « cytokine »	
IF2011 MV423 IF-Intro	39

### Les pathogènes extracellulaires sont éliminés par les anticorps

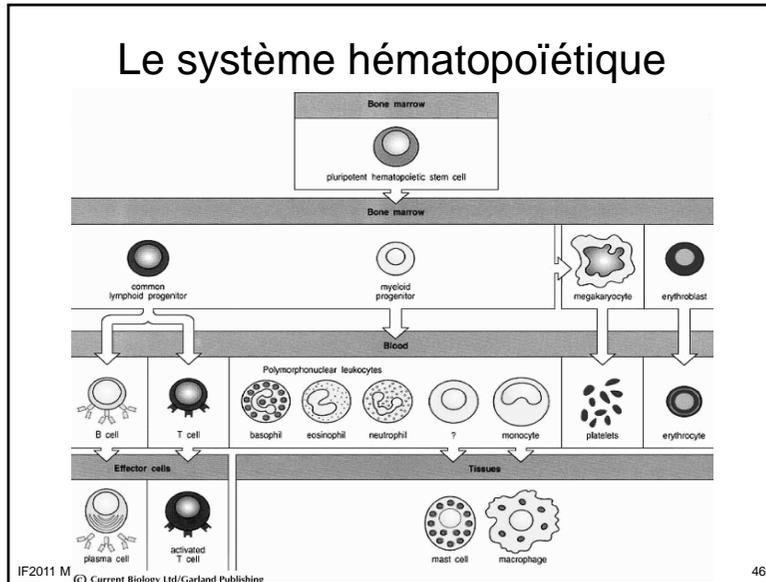
<b>Neutralization</b>	<b>Opsonization</b>	<b>Complement activation</b>
Ingestion by macrophage	Ingestion by macrophage	Lysis and ingestion
IF2011 MV423 IF-Intro	© Current Biology Ltd/Garland Publishing	40

### Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (1)

<b>Virus-infected cell</b>	<b>Cytotoxic T cell kills infected cell</b>
infected cell	killed infected cell
	cytotoxic T cell
	© Current Biology Ltd/Garland Publishing
IF2011 MV423 IF-Intro	41



- ### 1. Fonction reconnaissance
- réactions liaison récepteur-ligand
- ### 2. Fonction effectrice
- Phagocytose
  - Anticorps
  - Cytotoxicité...
- ### 3. Fonction régulatrice
- Sélection
  - Tolérance
  - Régulation...
- IF2011 MV423 IF-Intro 45

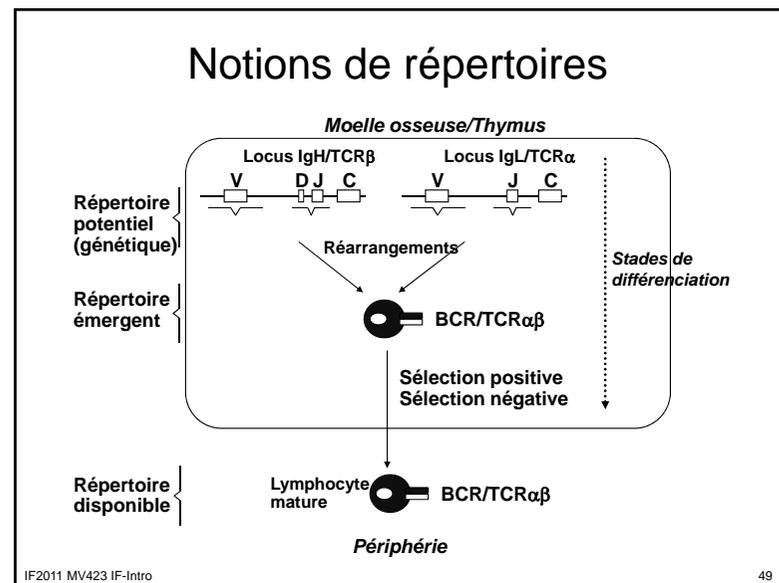
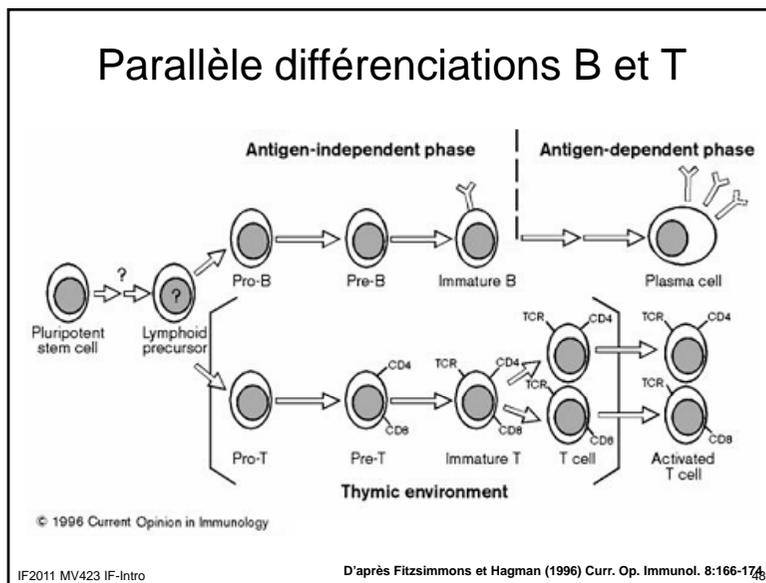


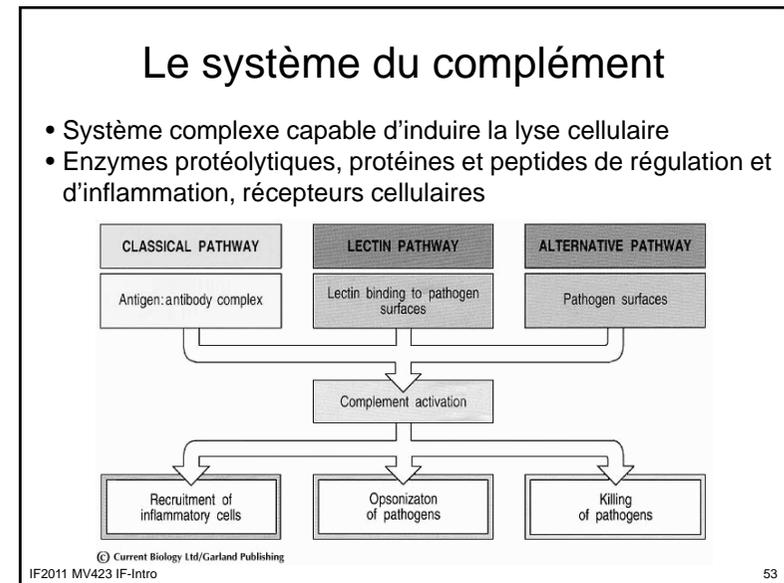
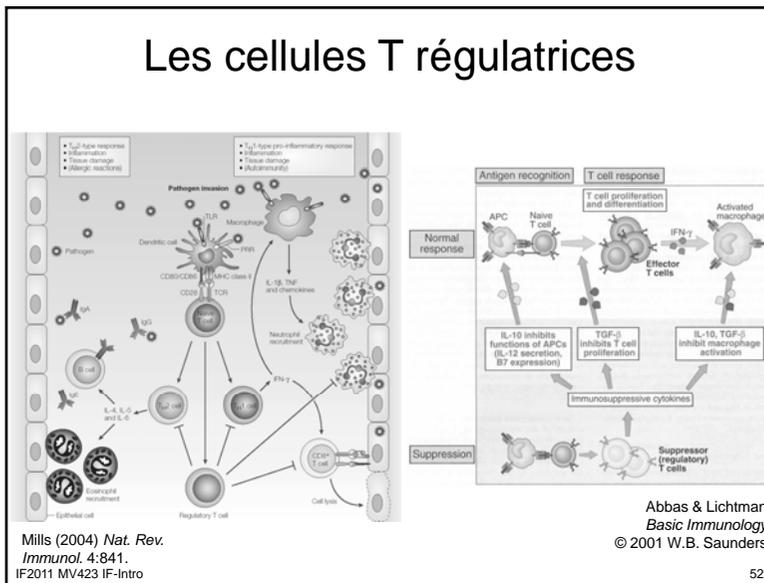
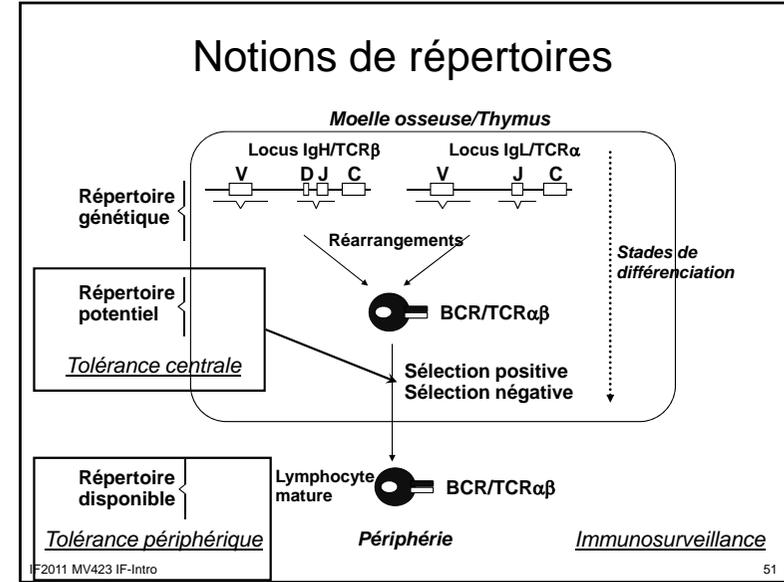
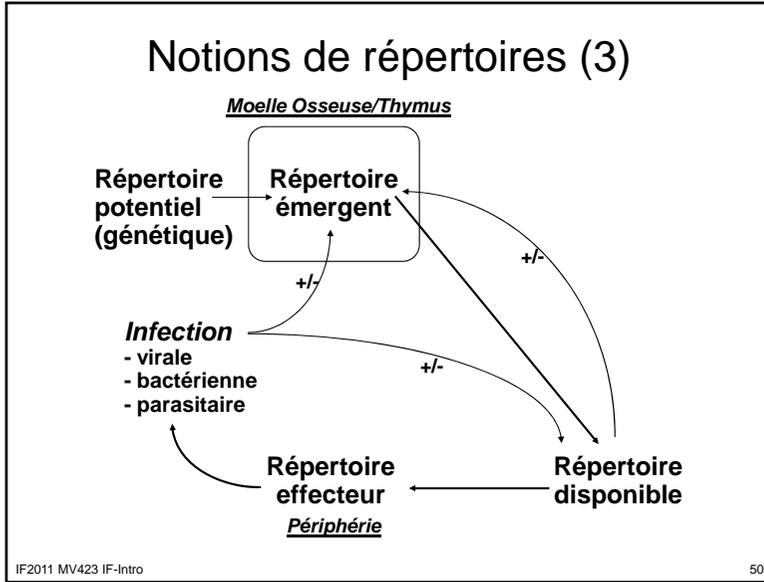
### Stades de différenciation

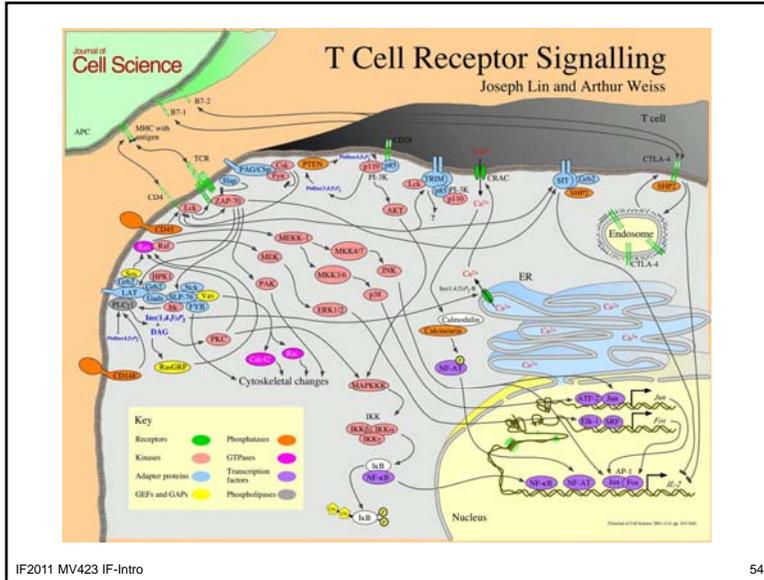
- Les lymphocytes se différencient dans la moelle osseuse (B) et dans le thymus (T)
- Les différentes populations identifiées correspondent à des stades de différenciation des lymphocytes
- Chaque stade peut-être critique pour :
  - les réarrangements du TCR/Ig
  - la restriction par le CMH (pour le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

→ notion de *points de contrôle (checkpoint)*

IF2011 MV423 IF-Intro 47

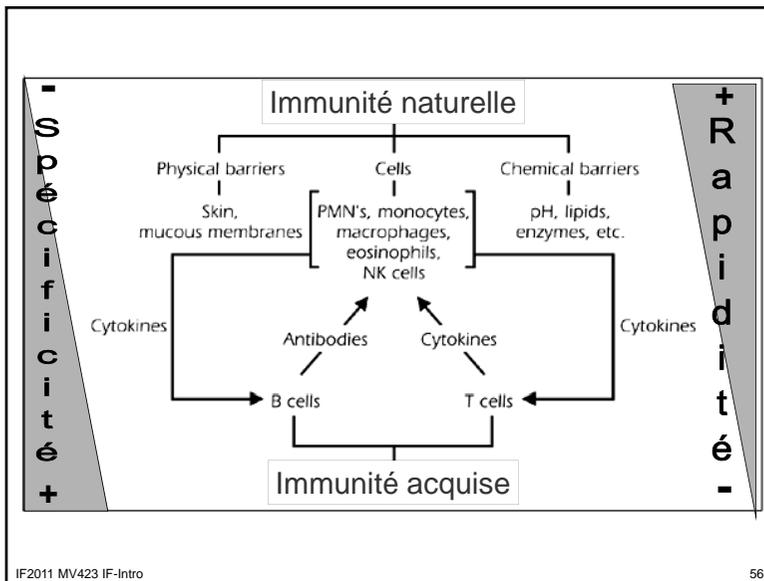






Conclusion

IF2011 MV423 IF-Intro 55



- ### Programme MV423
- 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
    - Hématopoïèse
    - 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
    - Migrations cellulaires
    - Régulation du complément
  - IV. Modèles
    - Technologies & modèles expérimentaux
    - Immunologie intégrative & Biologie de systèmes
- IF2011 MV423 IF-Intro 57