

Introduction aux concepts fondamentaux de l'immunologie

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

IF-Intro
février 2011

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)



Jenner découvre en 1796 que l'inoculation de la *vaccine (bovine)* induit une protection contre la *varirole (humaine)*. Il appelle cette procédure **vaccination**.

...

200 ans plus tard, l'OMS annonce l'éradication de la varirole (en 1979).

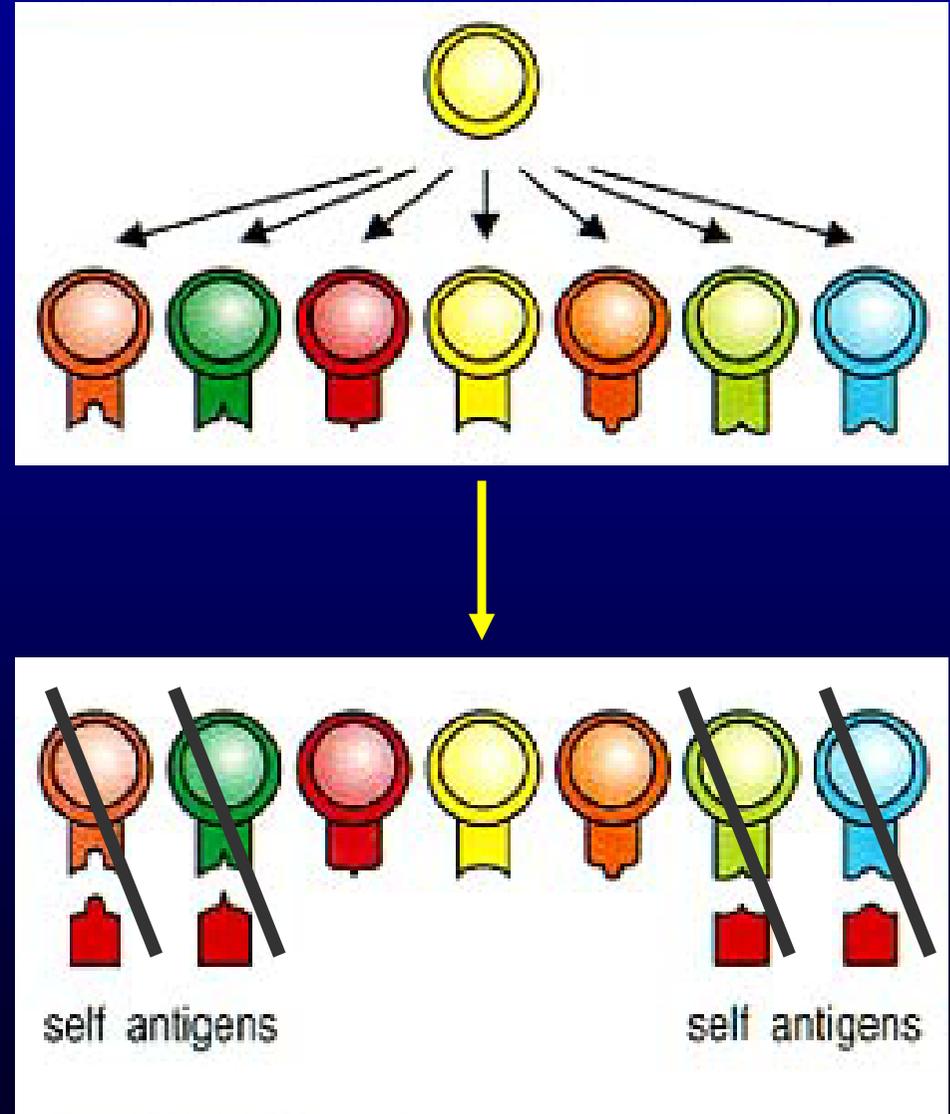
Émergence de l'immunologie

- 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) → 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

Théorie de la sélection clonale (1)

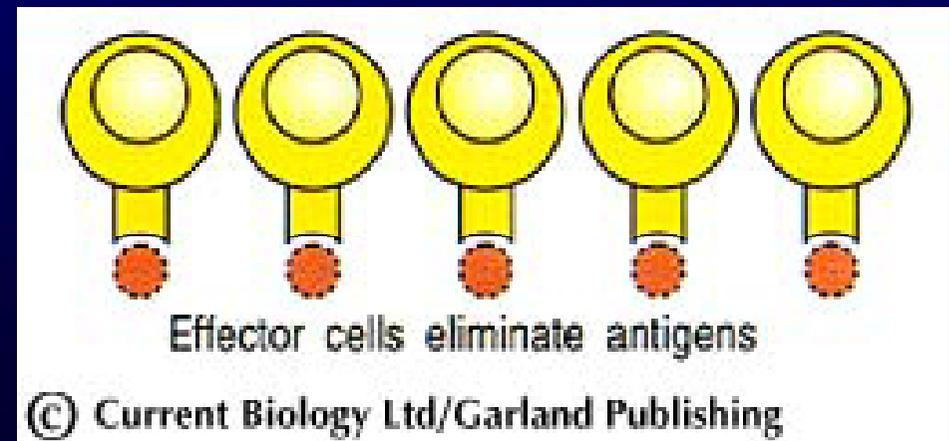
Burnet (1899–1985)

- 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



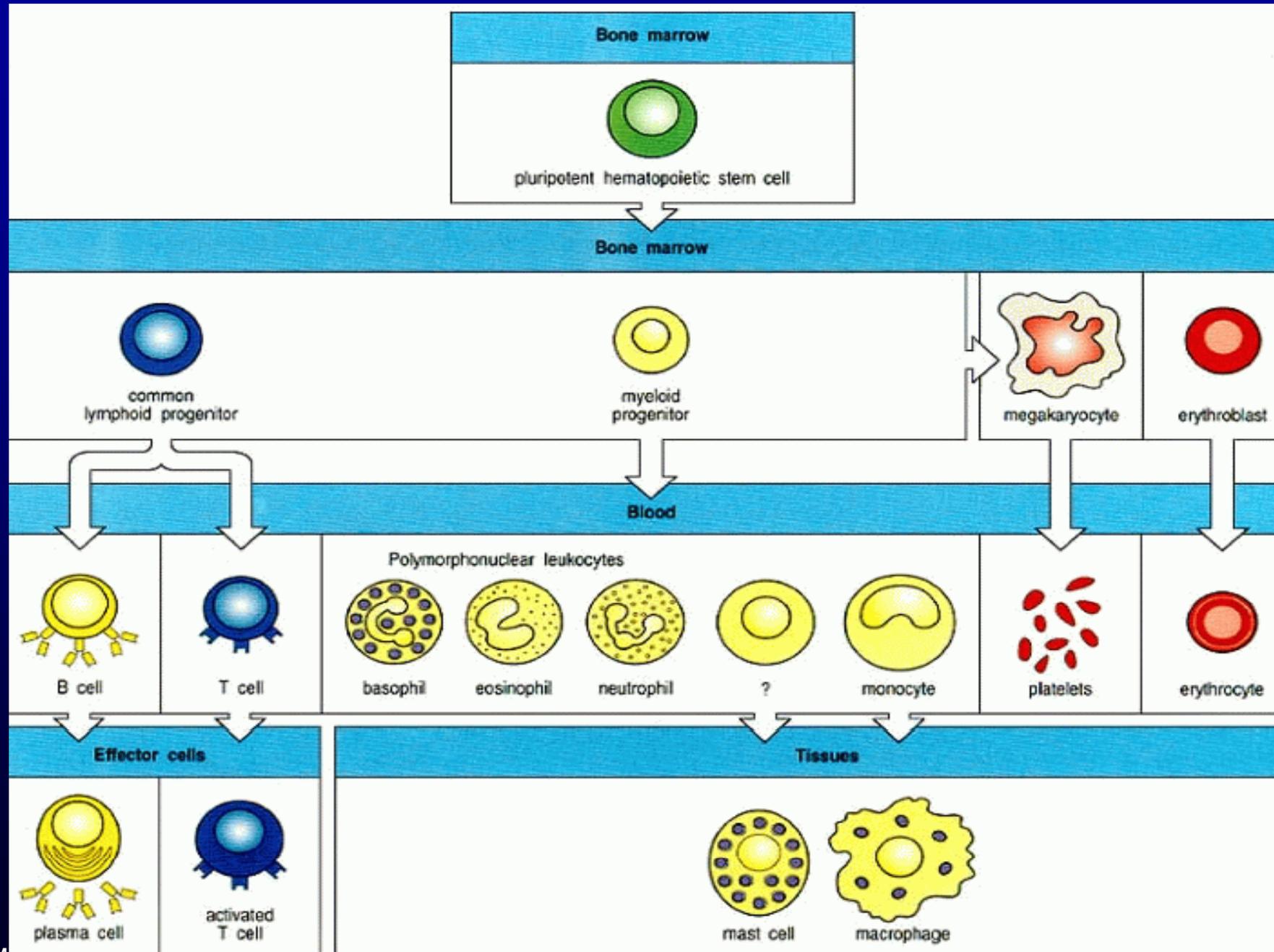
Bases de la réponse immunitaire

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

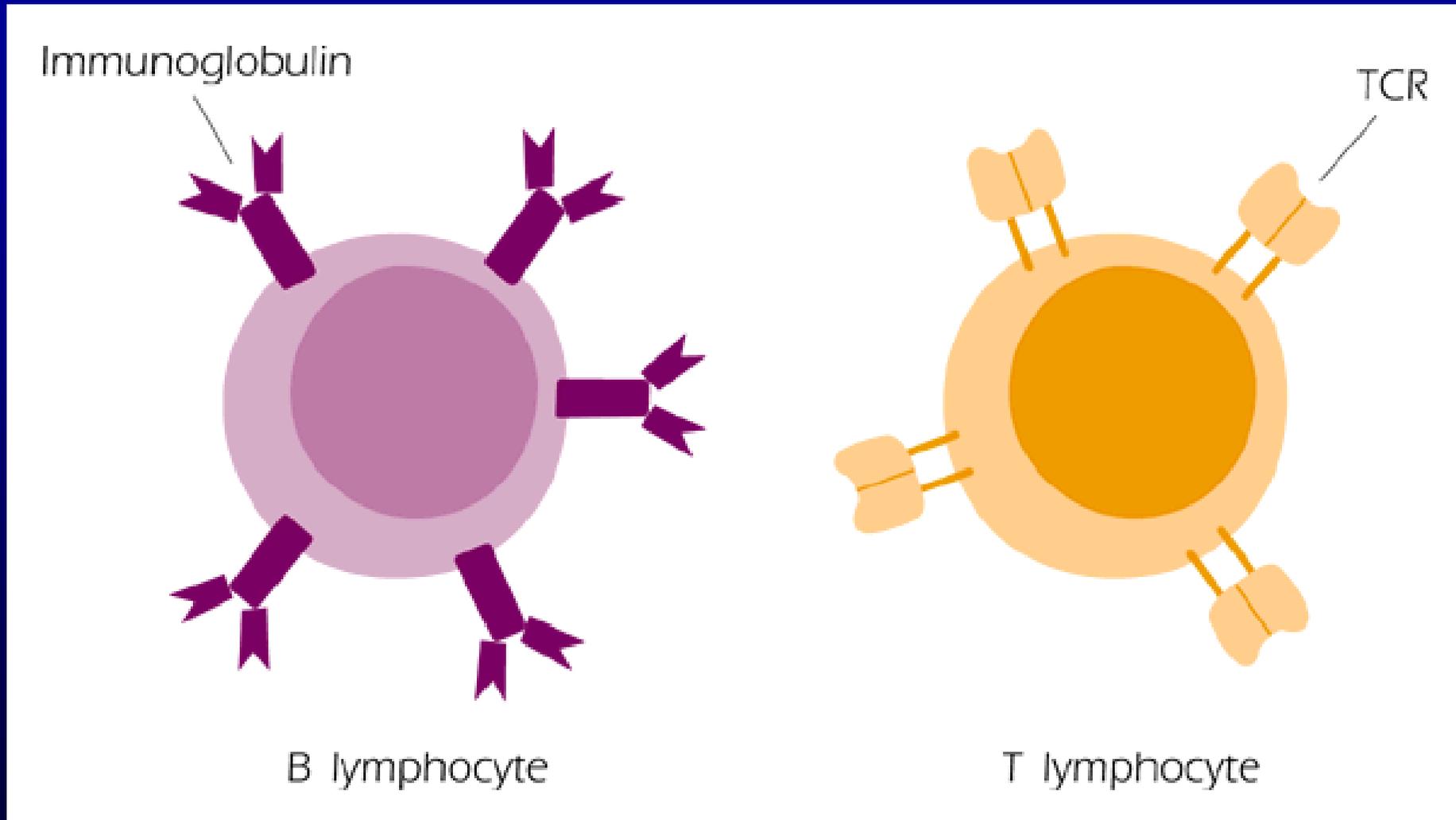
Composants cellulaires du système immunitaire

- 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



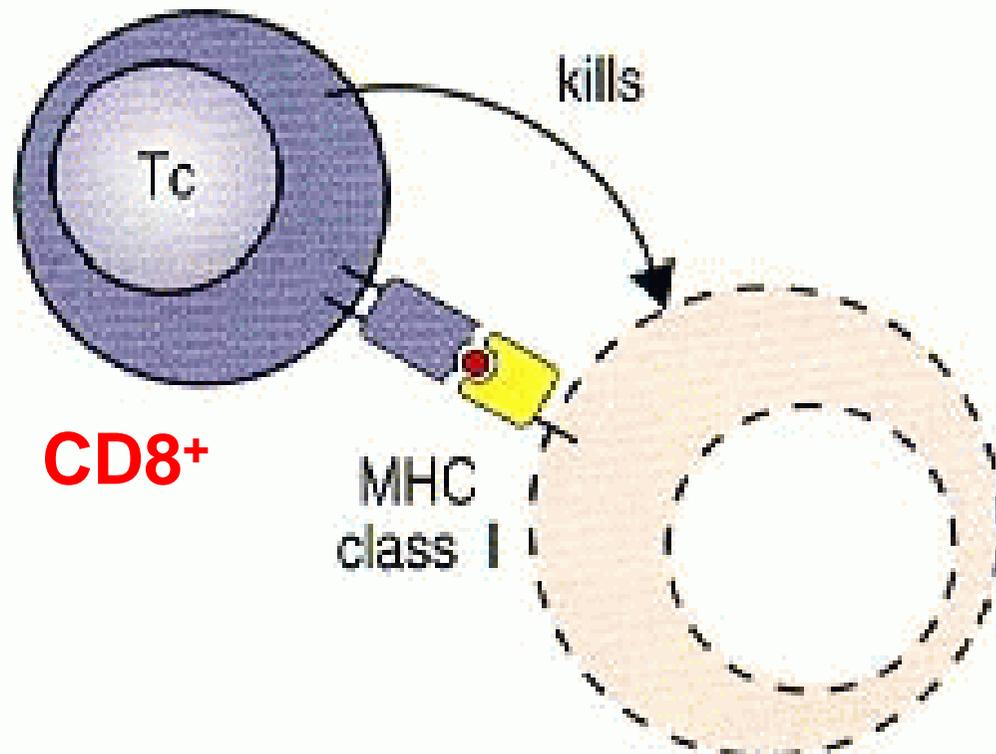
Les lymphocytes B et T



→ 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

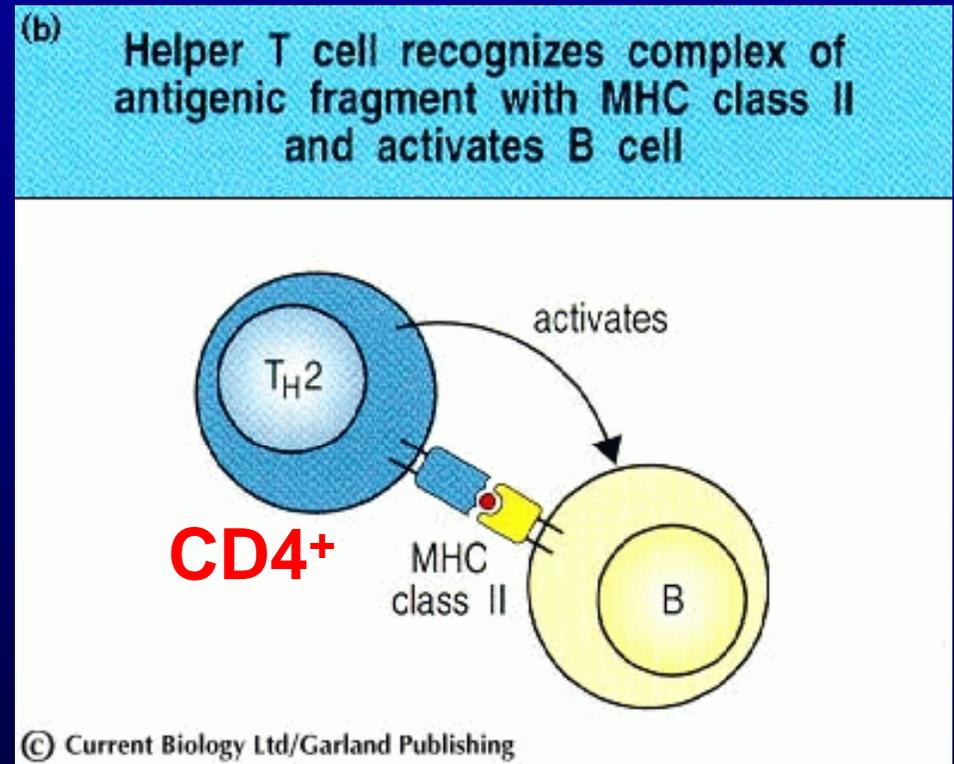
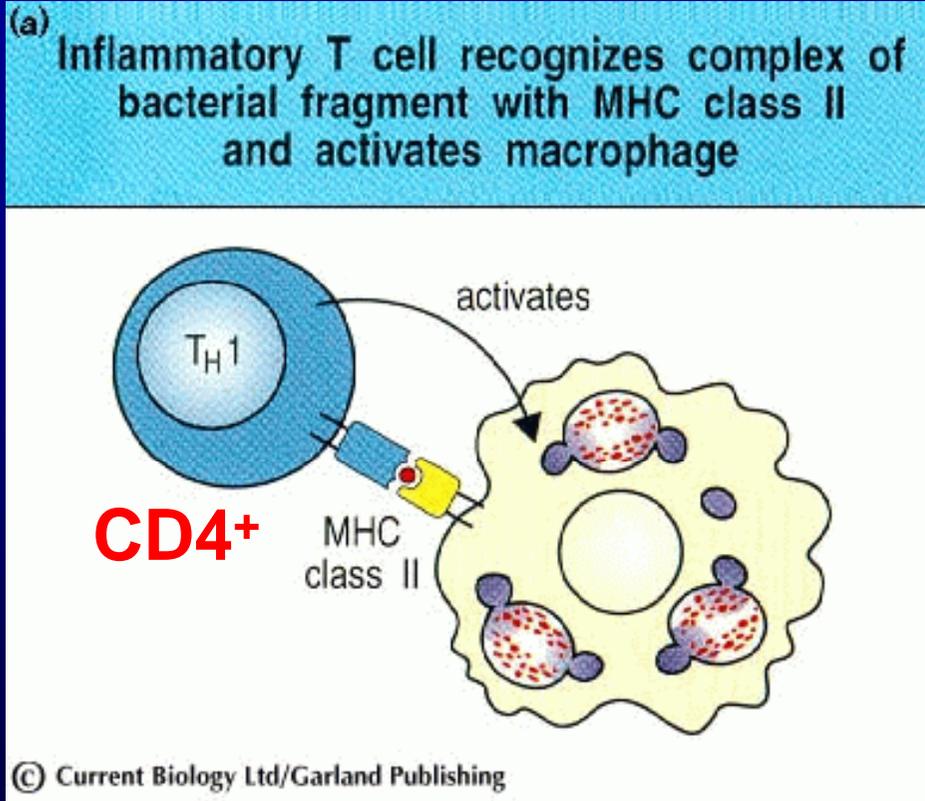


CD8+
/
CMH I
/
Cytotoxique

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

Lymphocytes T

inflammatoires et auxiliaires



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

Autres composants cellulaires

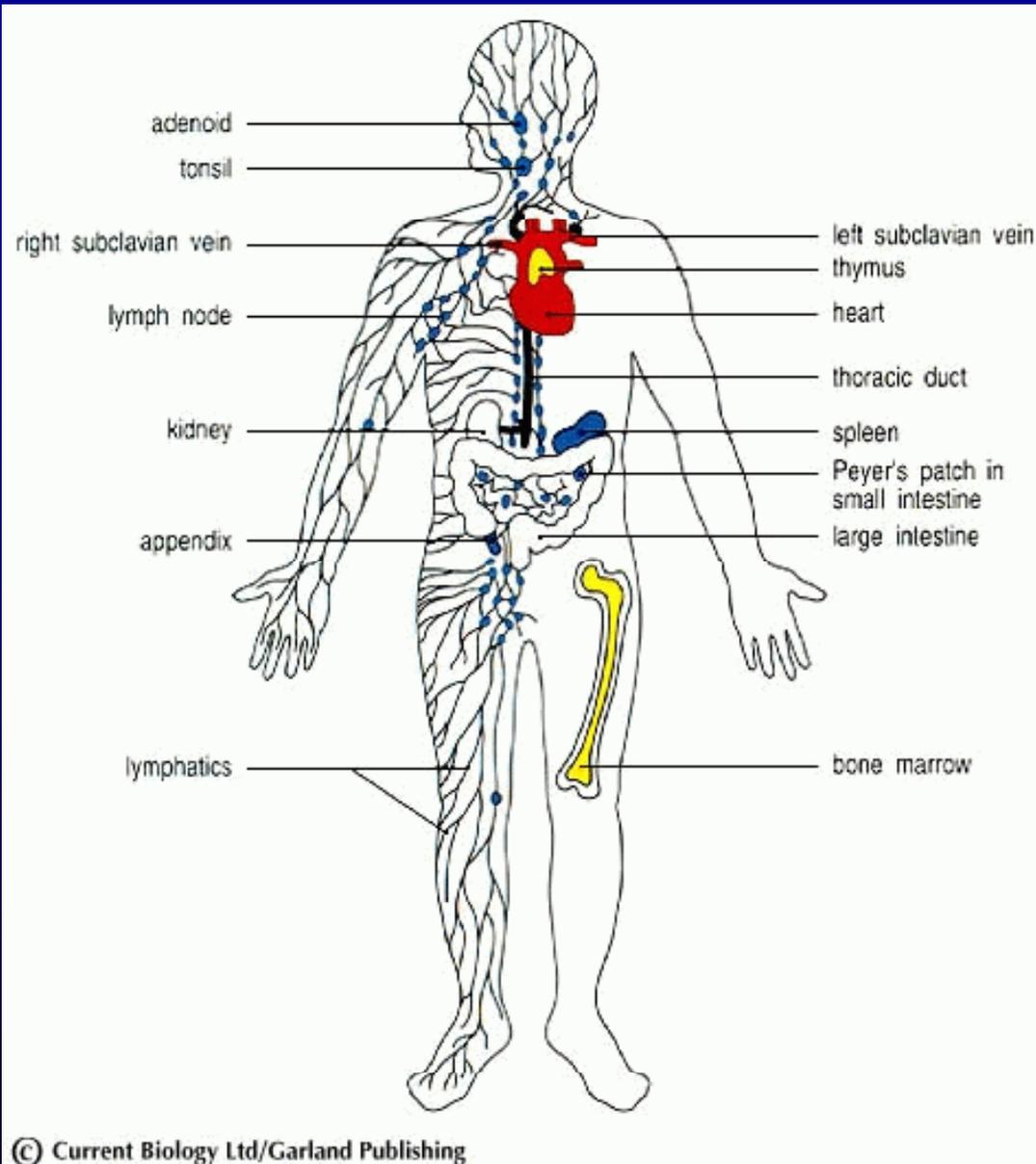
Mastocytes et Basophiles

- Rôle dans la réponse inflammatoire et allergique
- Récepteur Fc des IgE (Fc ϵ RI) 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 → facteurs inflammation, protéolyse...
- Neutrophiles → phagocytose
- Éosinophiles → lutte anti-parasitaire
- Basophiles → réaction allergique

Maturation des lymphocytes



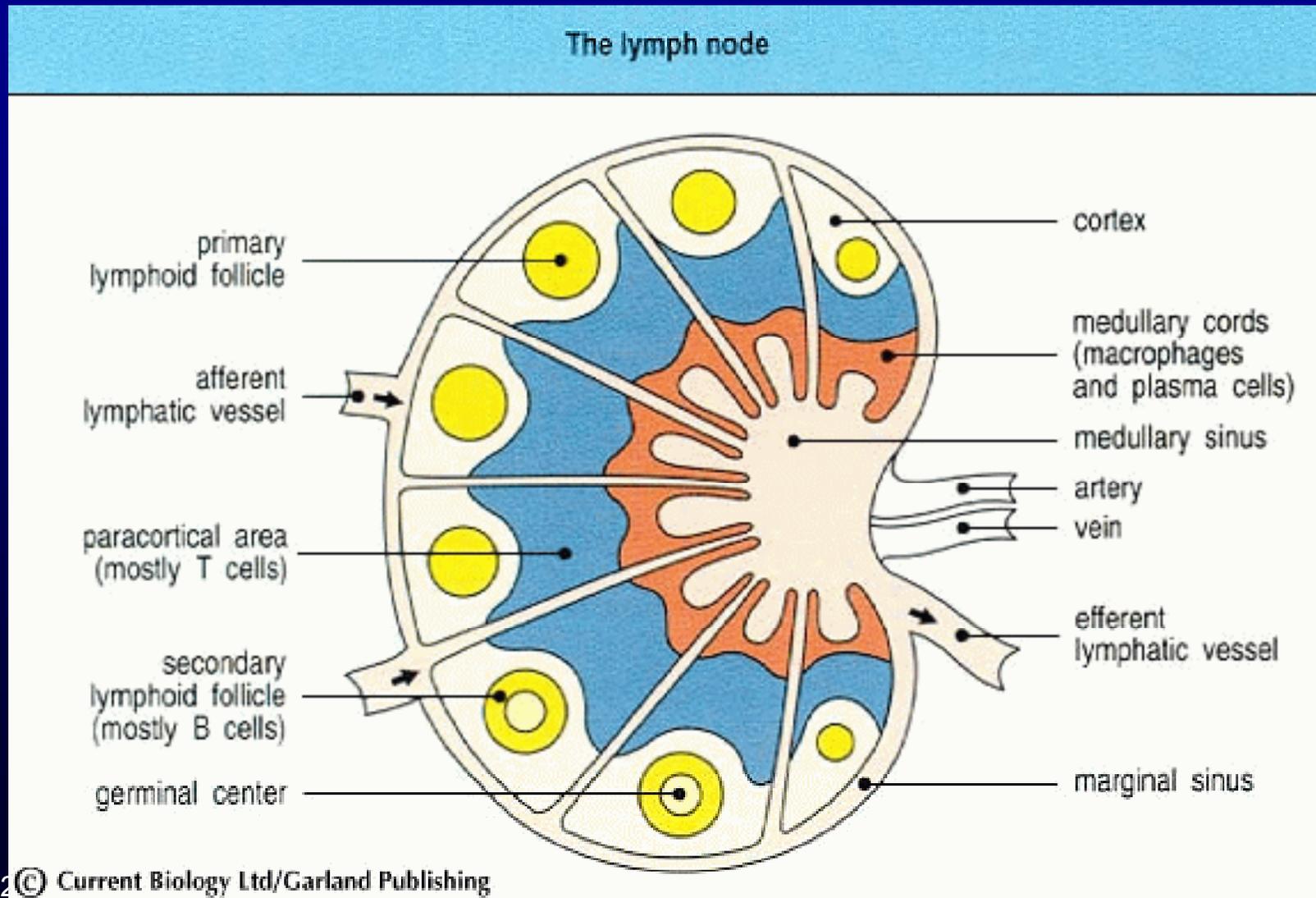
Origine: **moelle osseuse**

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

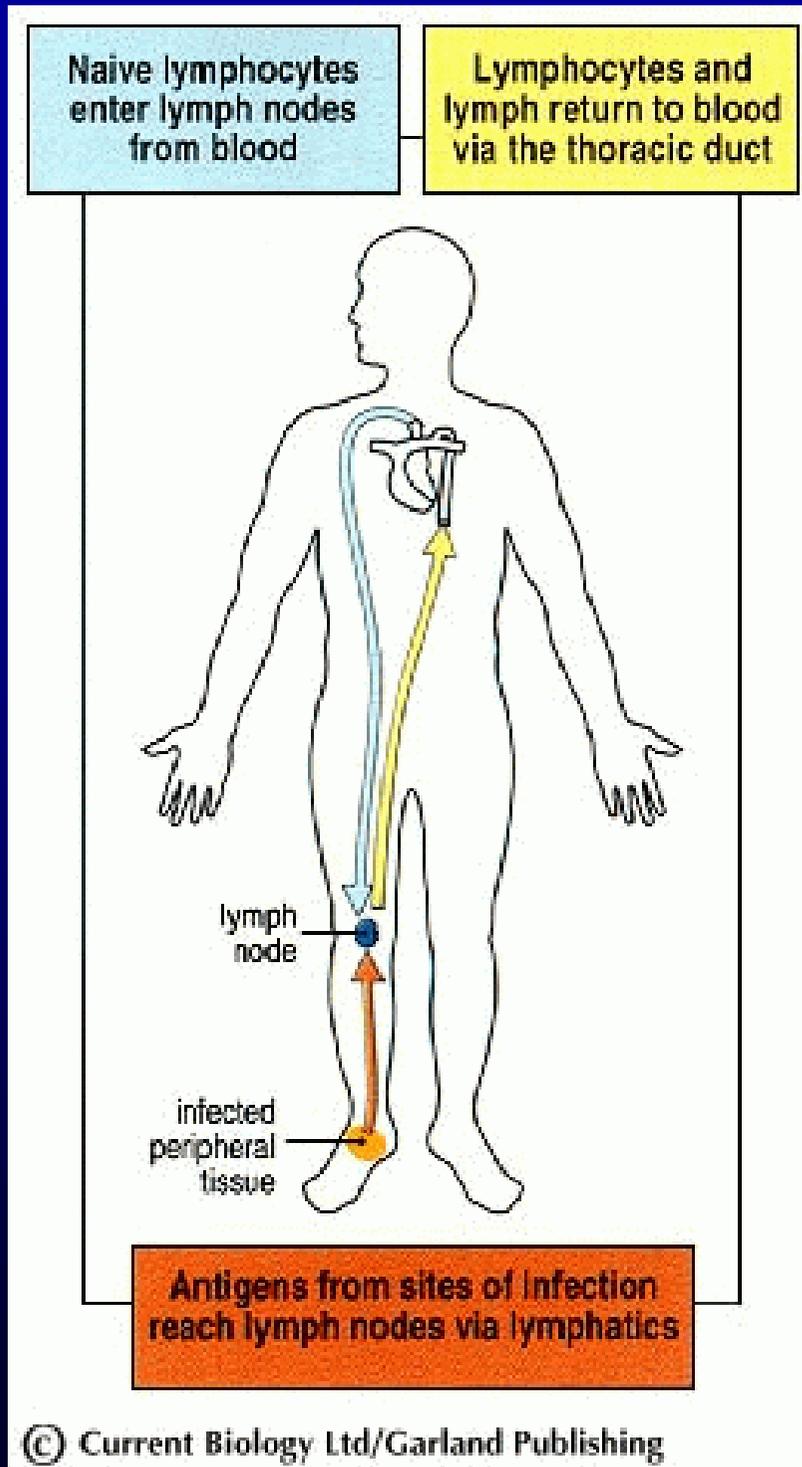


Lymphocyte naïf



Antigène
capturé et
présenté dans
les organes
lymphoïdes

Lymphocyte effecteur



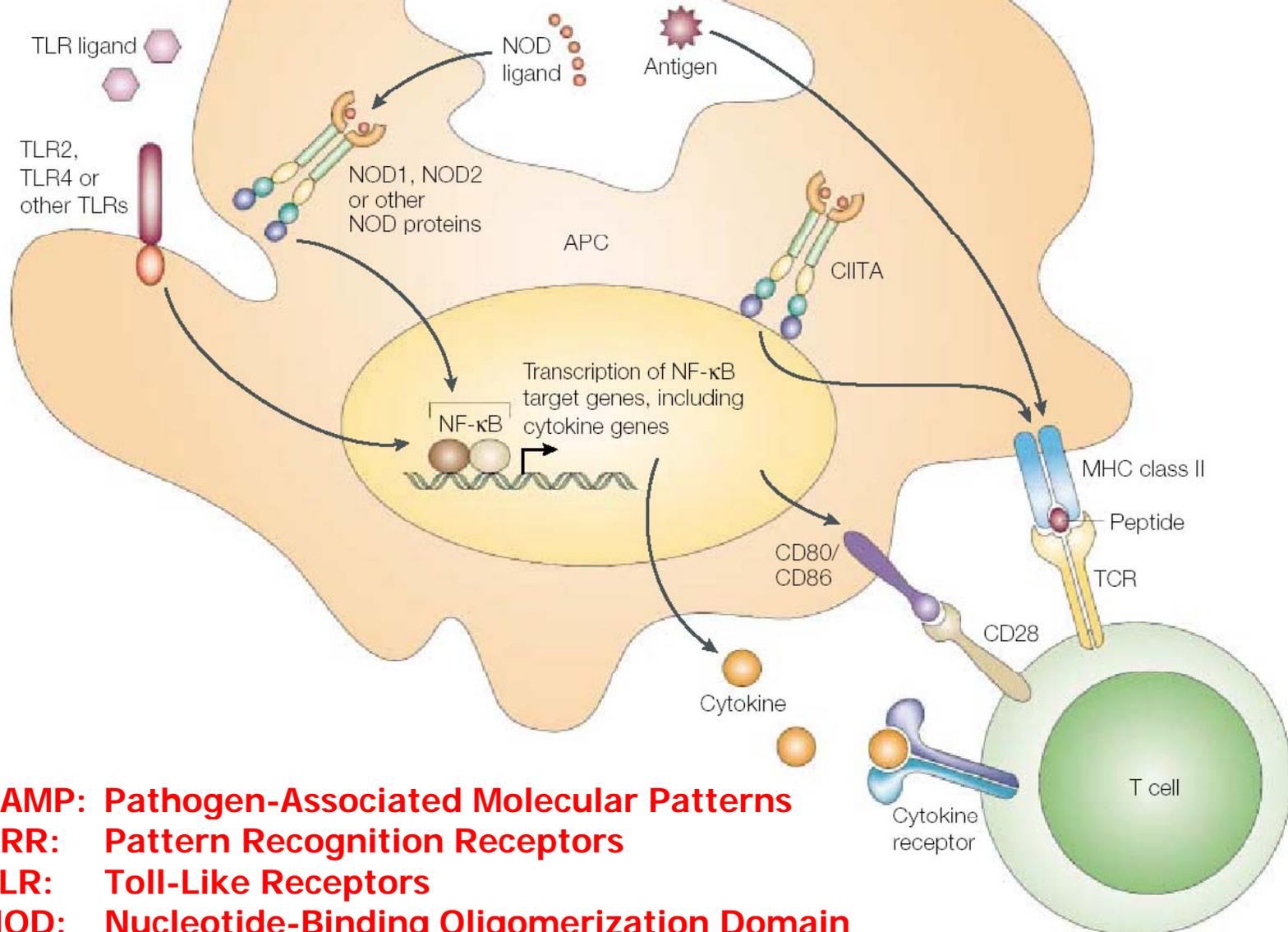
Composants moléculaires du système immunitaire

- 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

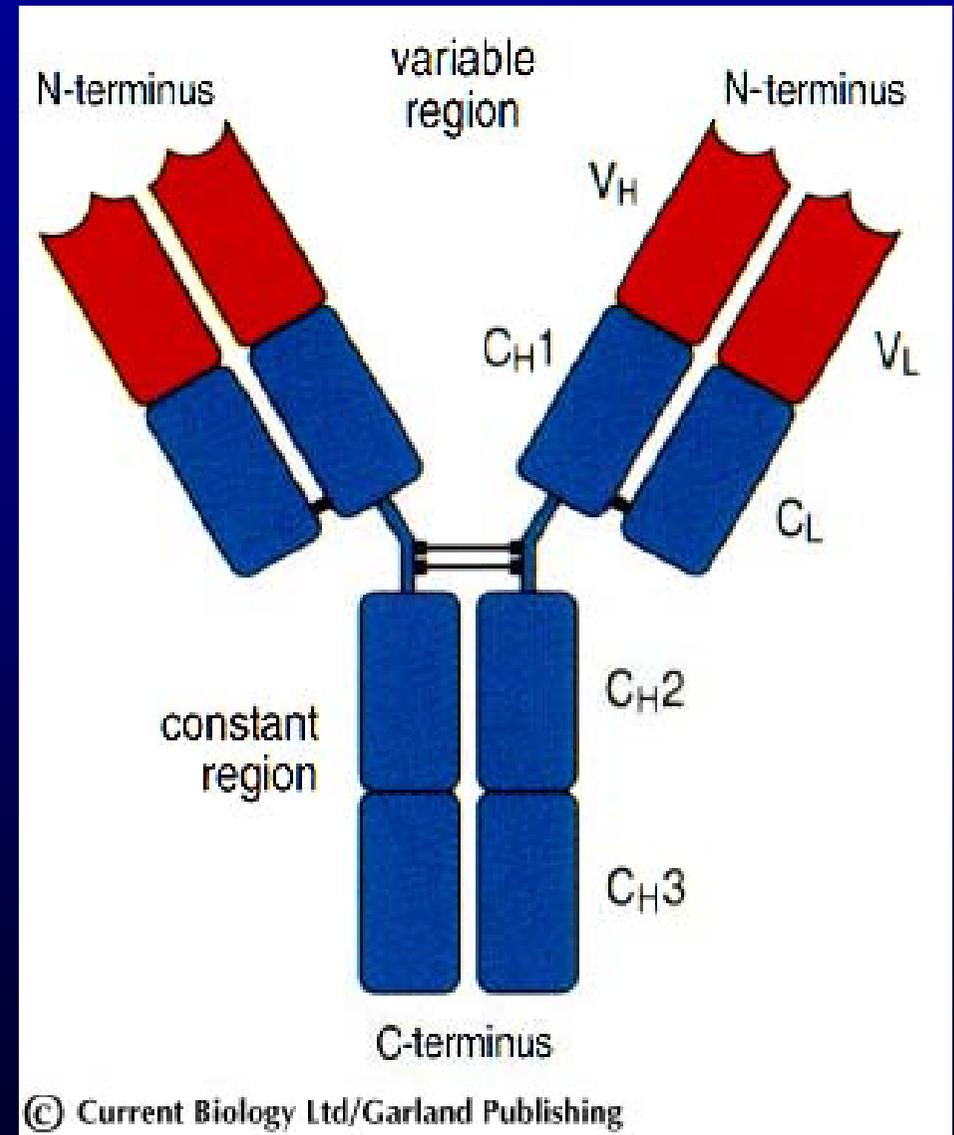
Inohara & Nunez (2003) *Nat Rev Immunol.* 3:371.



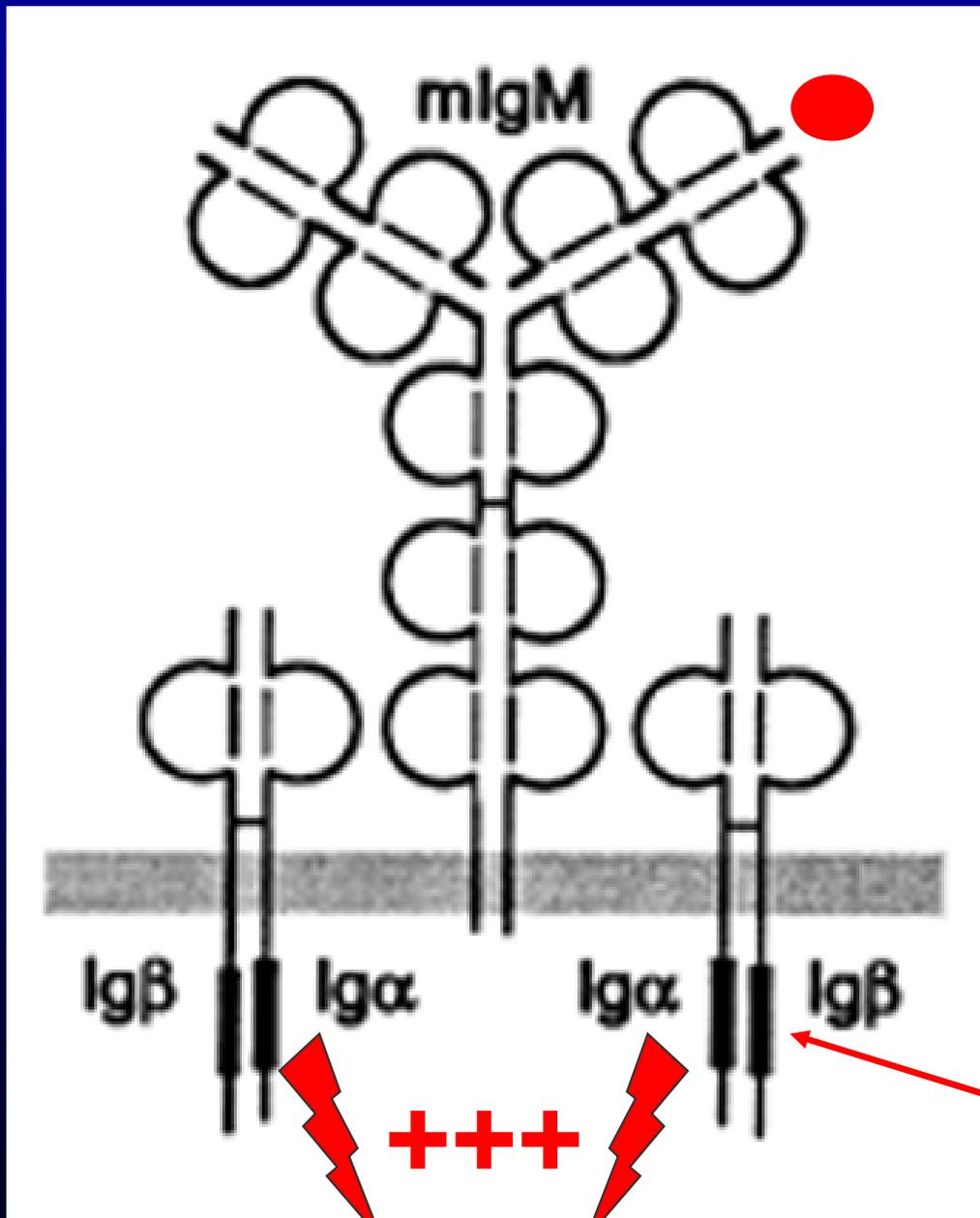
PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PRR: Pattern Recognition Receptors
TLR: Toll-Like Receptors
NOD: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain

La molécule anticorps

- La molécule anticorps ou immunoglobuline est composée de 2 chaînes lourdes (IgH) et 2 chaînes légères (Ig κ ou Ig λ)
- 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 Ig α /Ig β
(CD79 α /CD79 β)

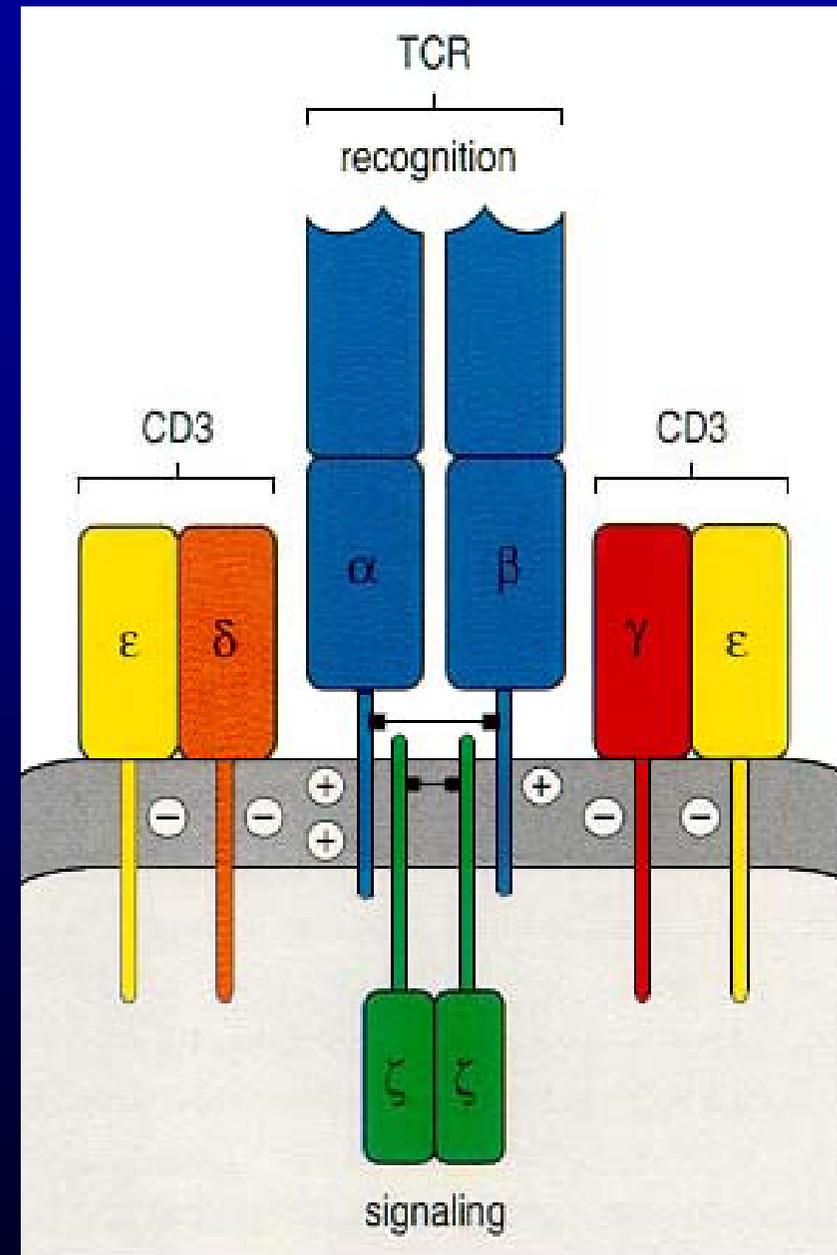
Motif ITAM:

immunoreceptor tyrosine-based activation motif

(D/E)XXYXXLX₍₆₋₈₎YXXL

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

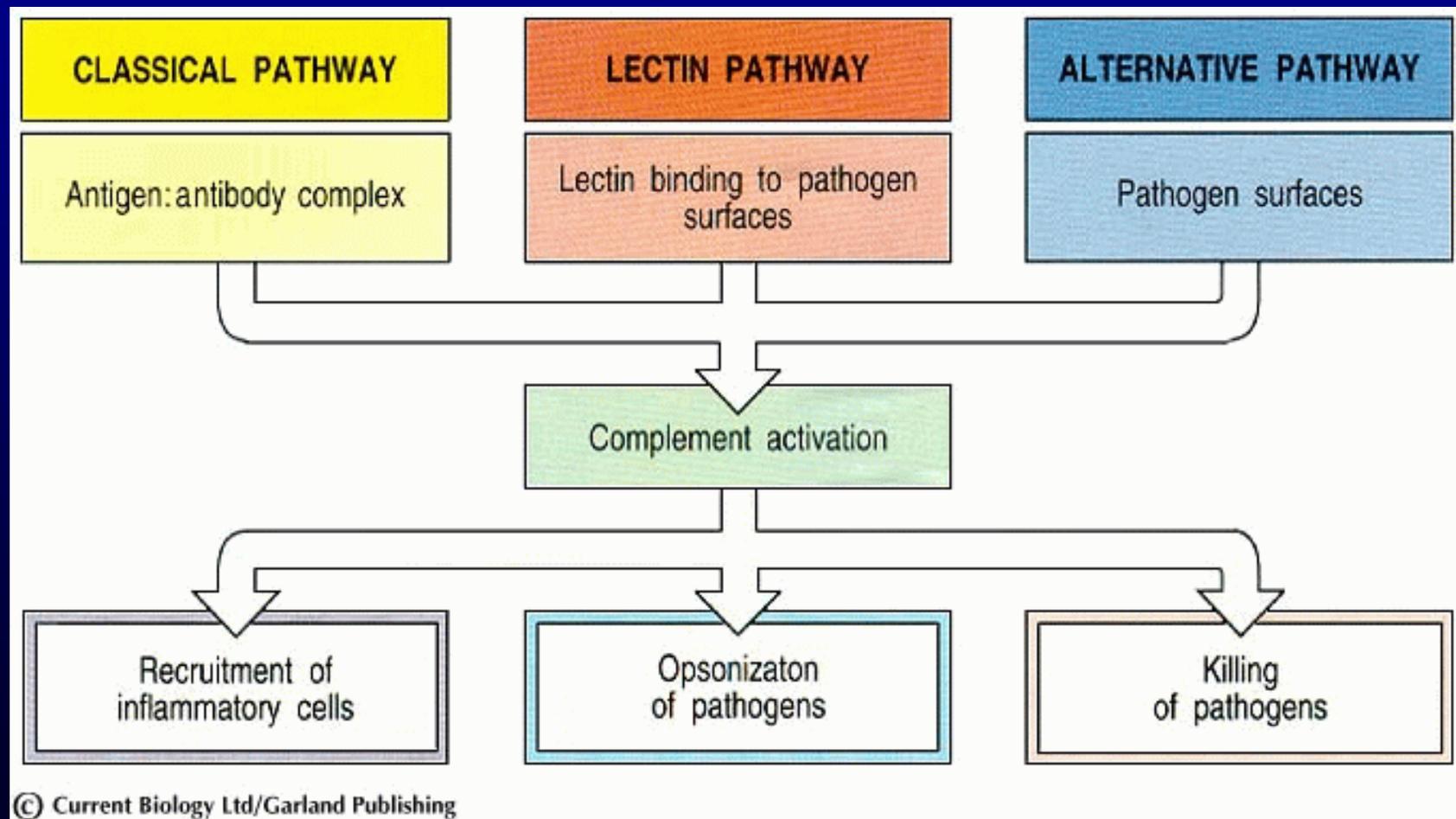
- Complexe génétique codant les molécules du CMH de classes I et II → présentation antigénique de peptides aux lymphocytes T
- Expression cellulaire:
 - CMH I → expression ~ubiquitaire
 - CMH II → ϕ dendritiques, macrophages, ϕ B (APC)
- Fort degré de polymorphisme
- Rôle dominant en transplantation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

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*

1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction effectrice

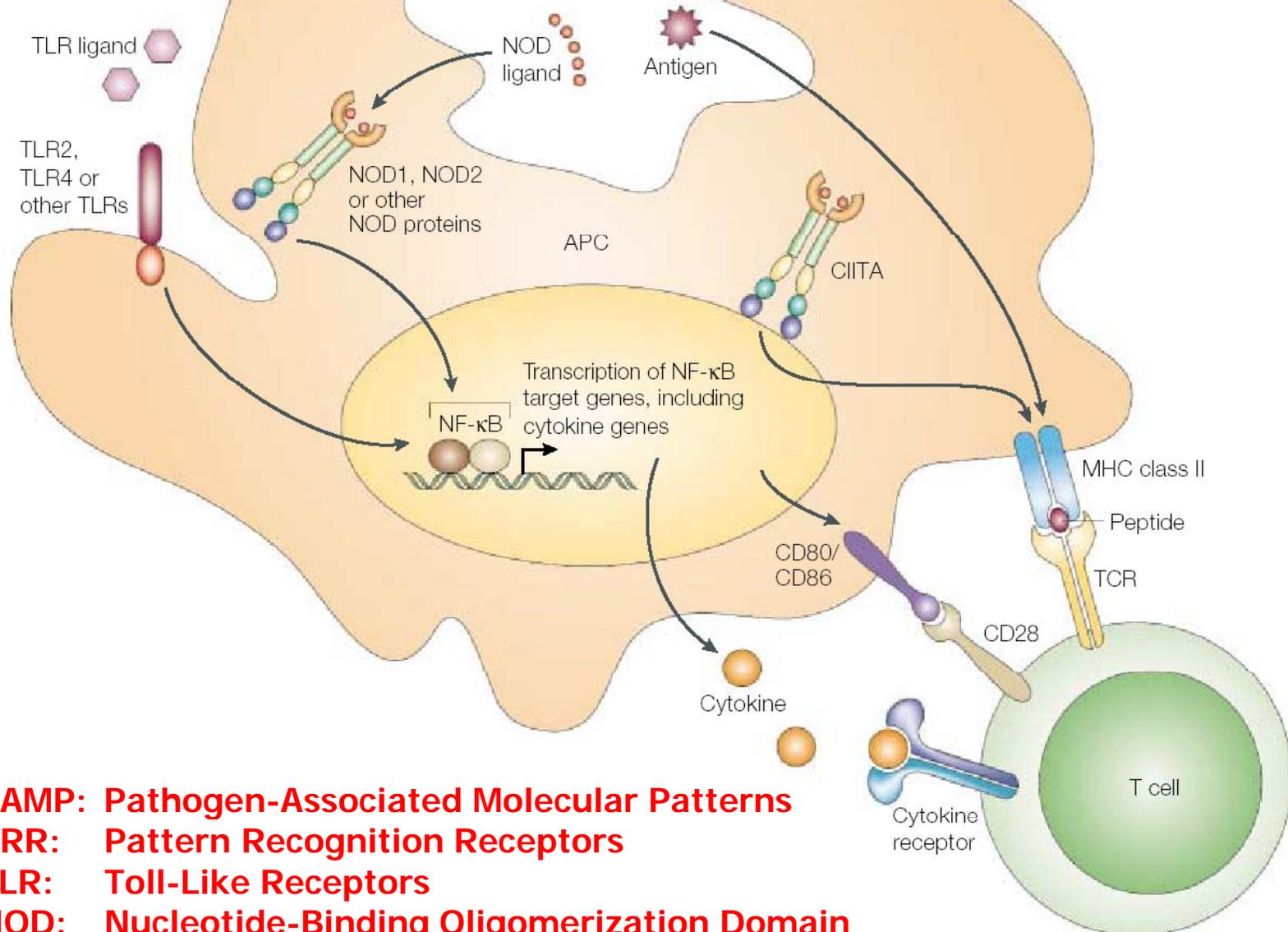
- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

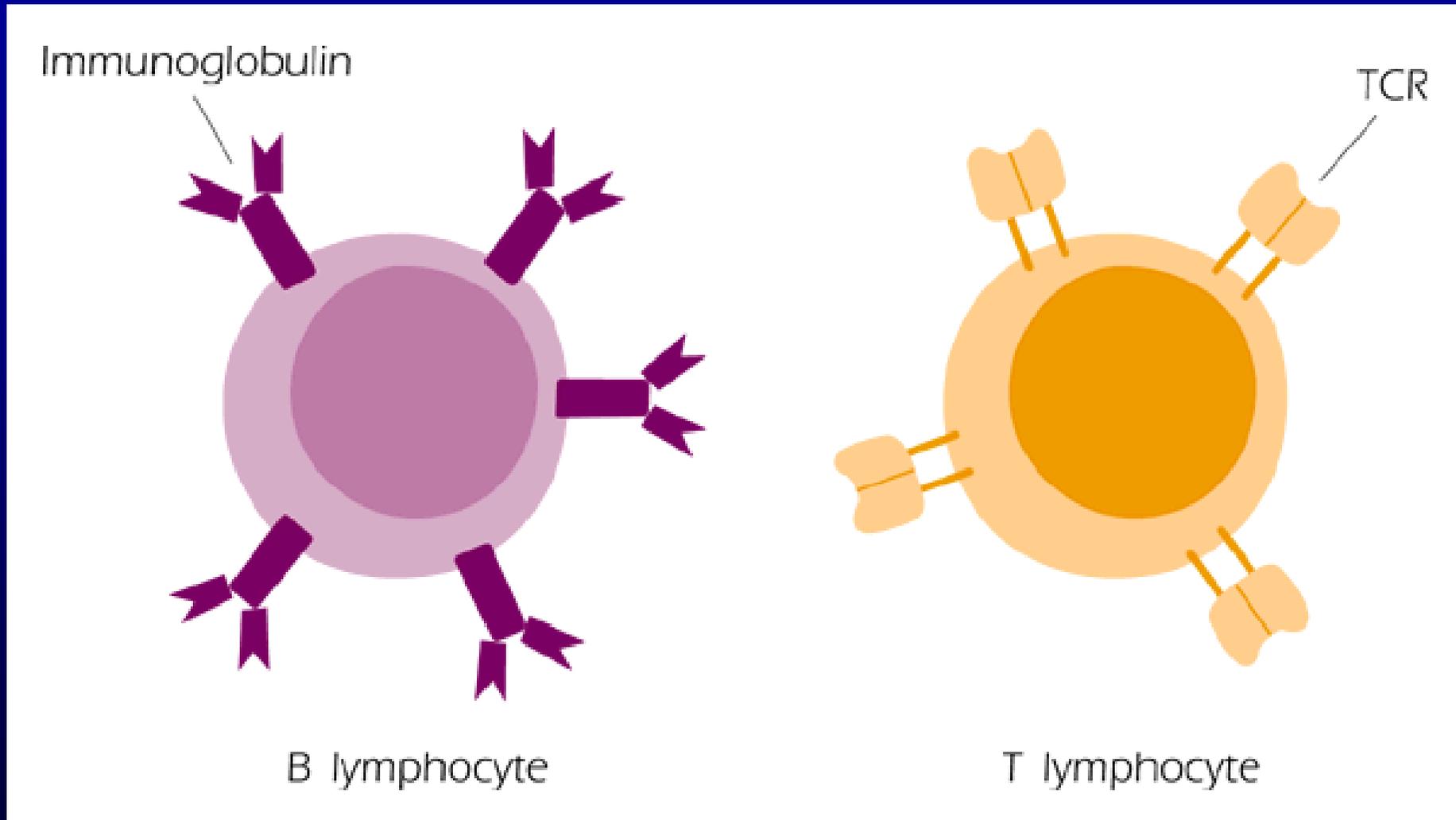
Récepteurs de l'immunité innée

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



PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PRR: Pattern Recognition Receptors
TLR: Toll-Like Receptors
NOD: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain

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

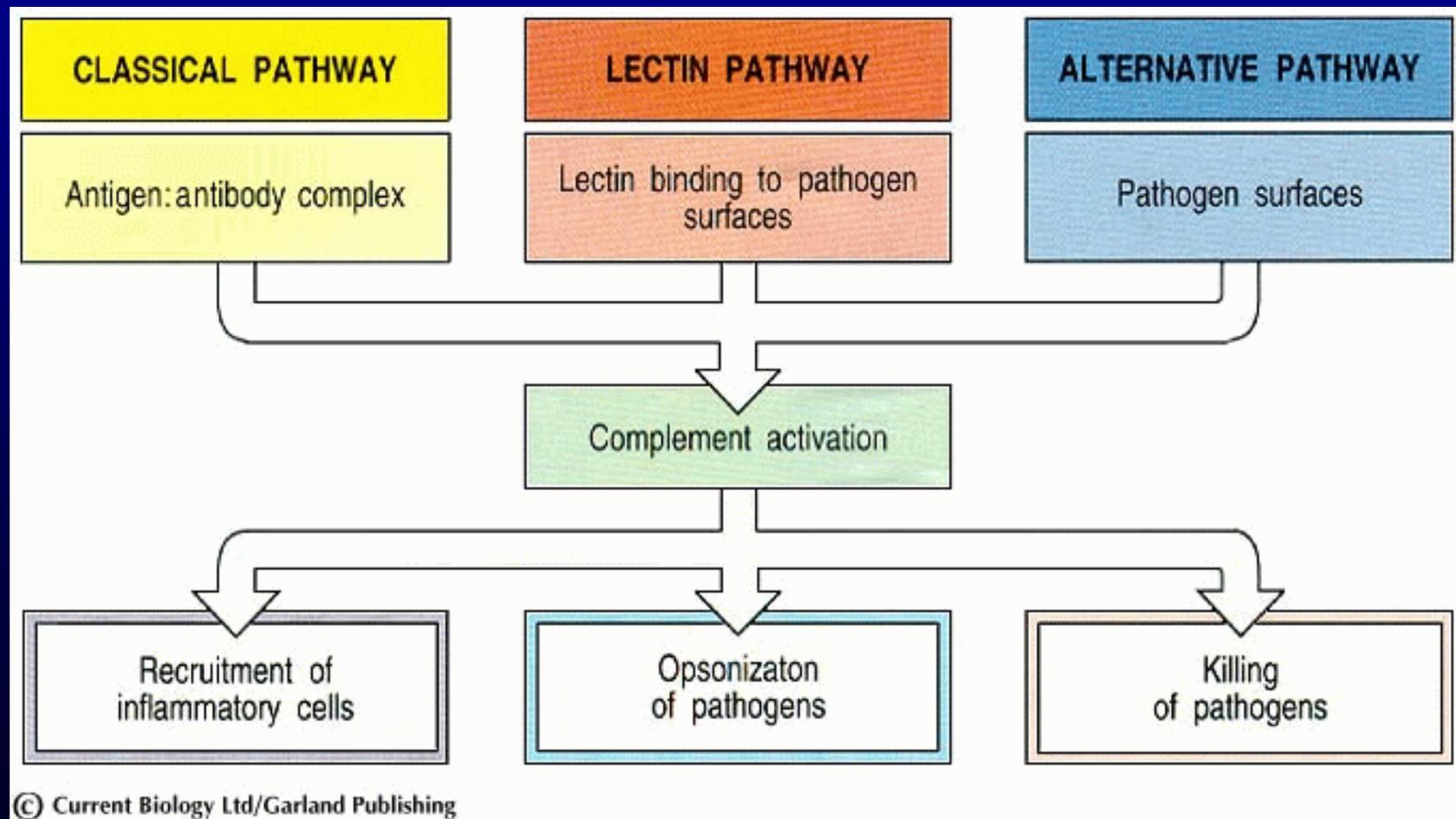
- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

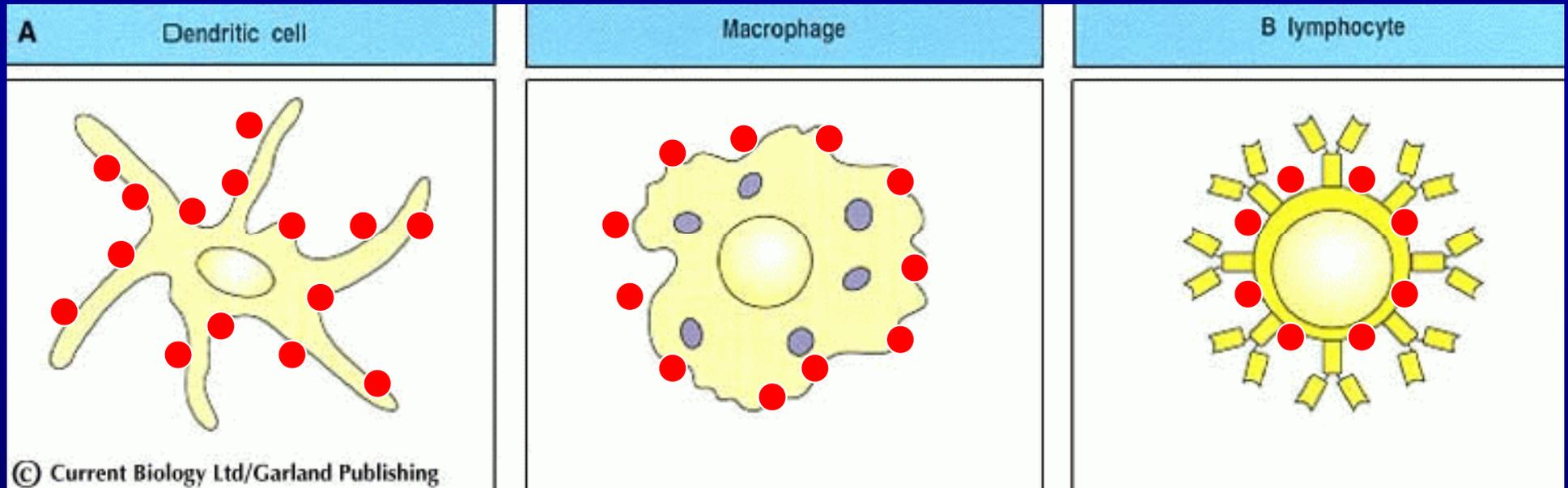
- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

Le système du complément

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



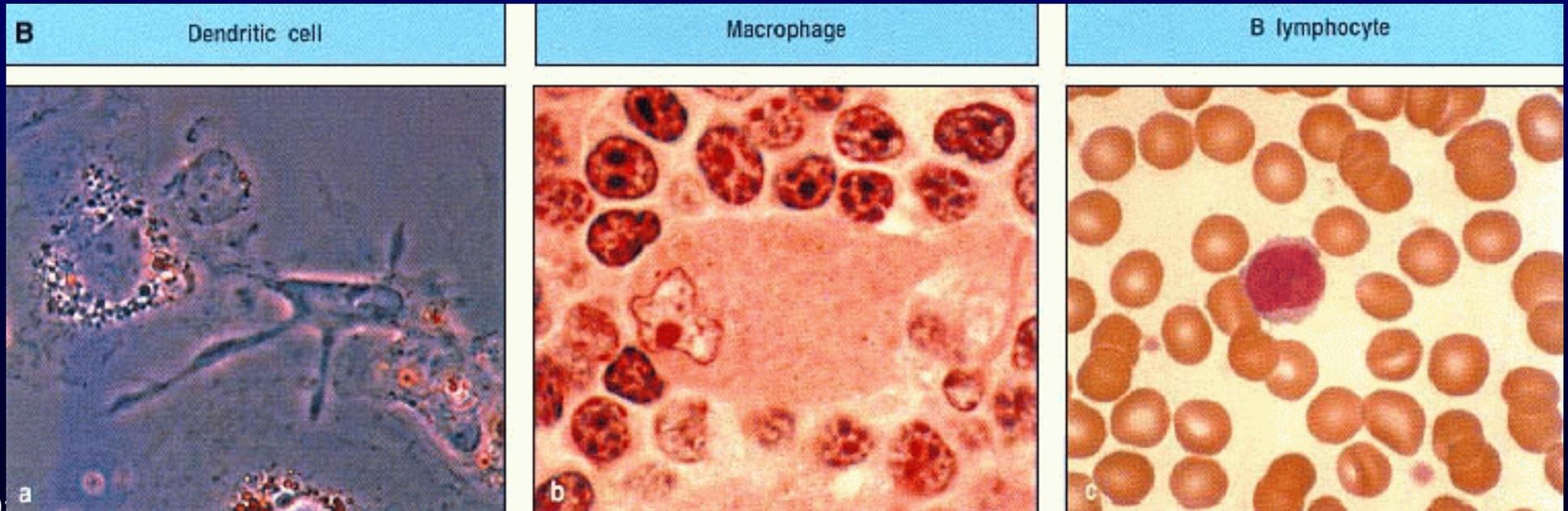
Cellules présentatrices spécialisées



CMH II⁺

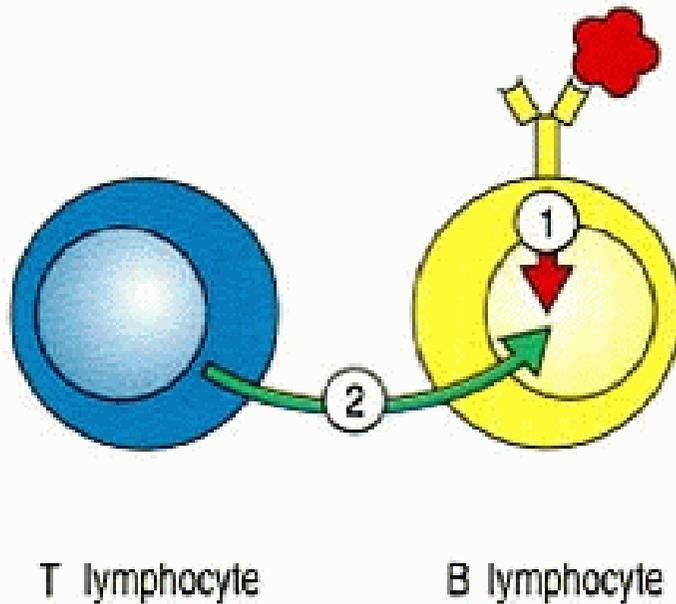
CMH II⁺

CMH II⁺



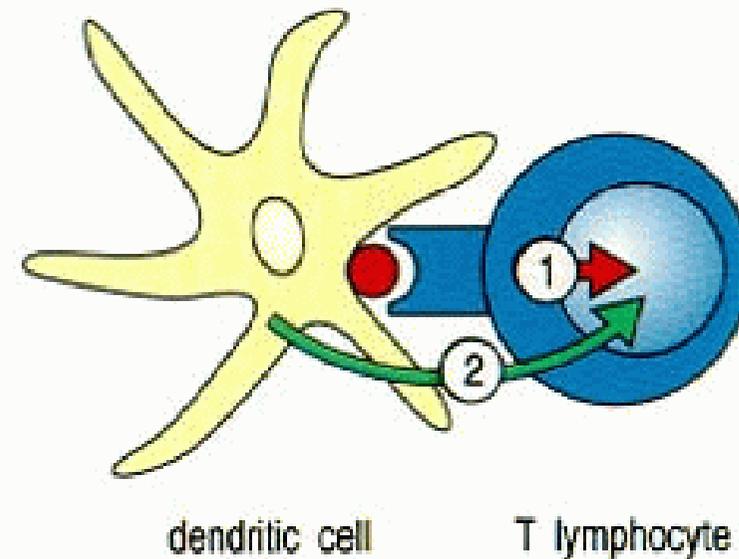
Coopération cellulaire et activation

Antigen:receptor binding and activation of B cell by T cell



Proliferation and differentiation to effector function

Antigen:receptor binding and co-stimulation of T cell by dendritic cell

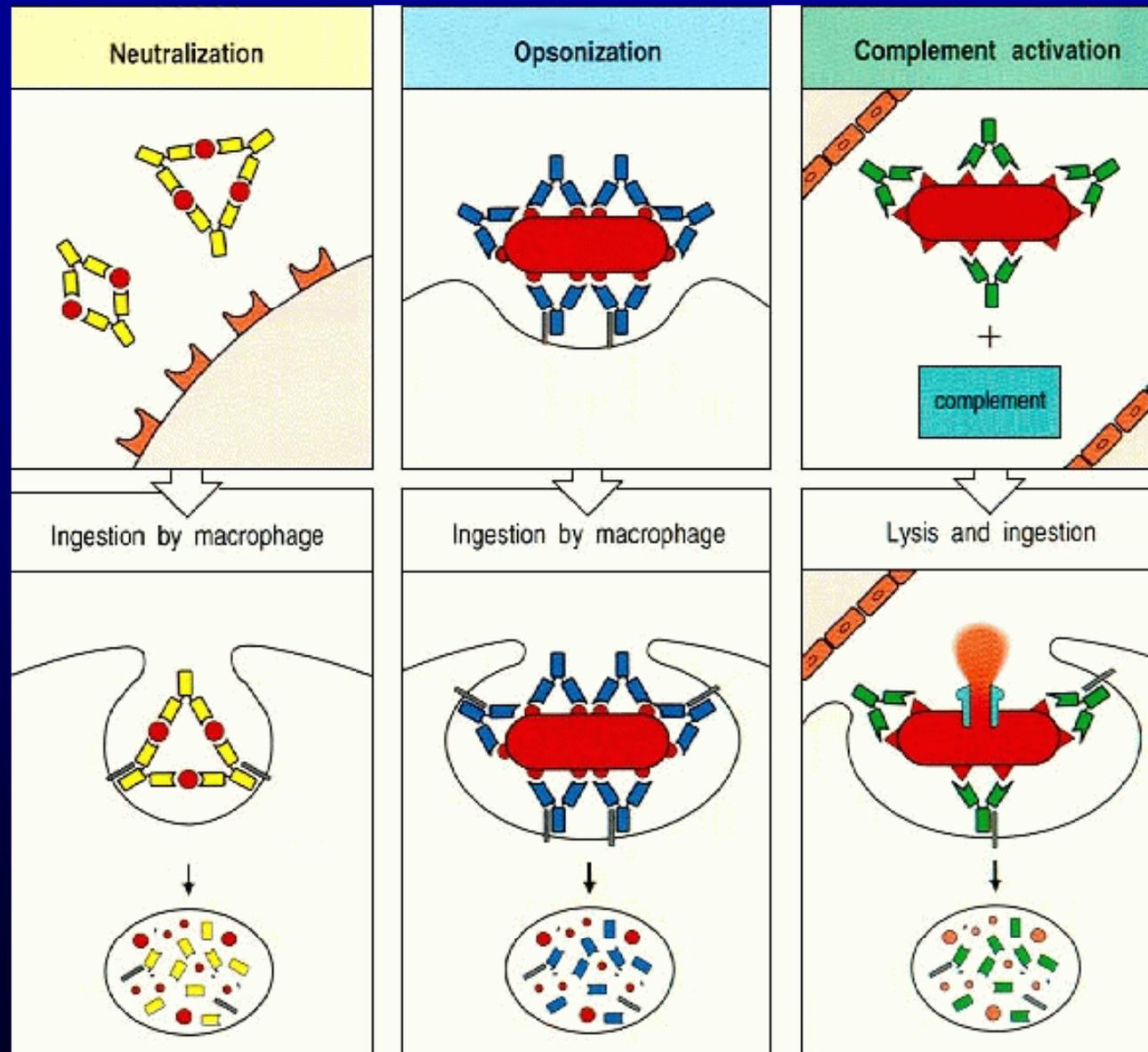


Proliferation and differentiation to effector function

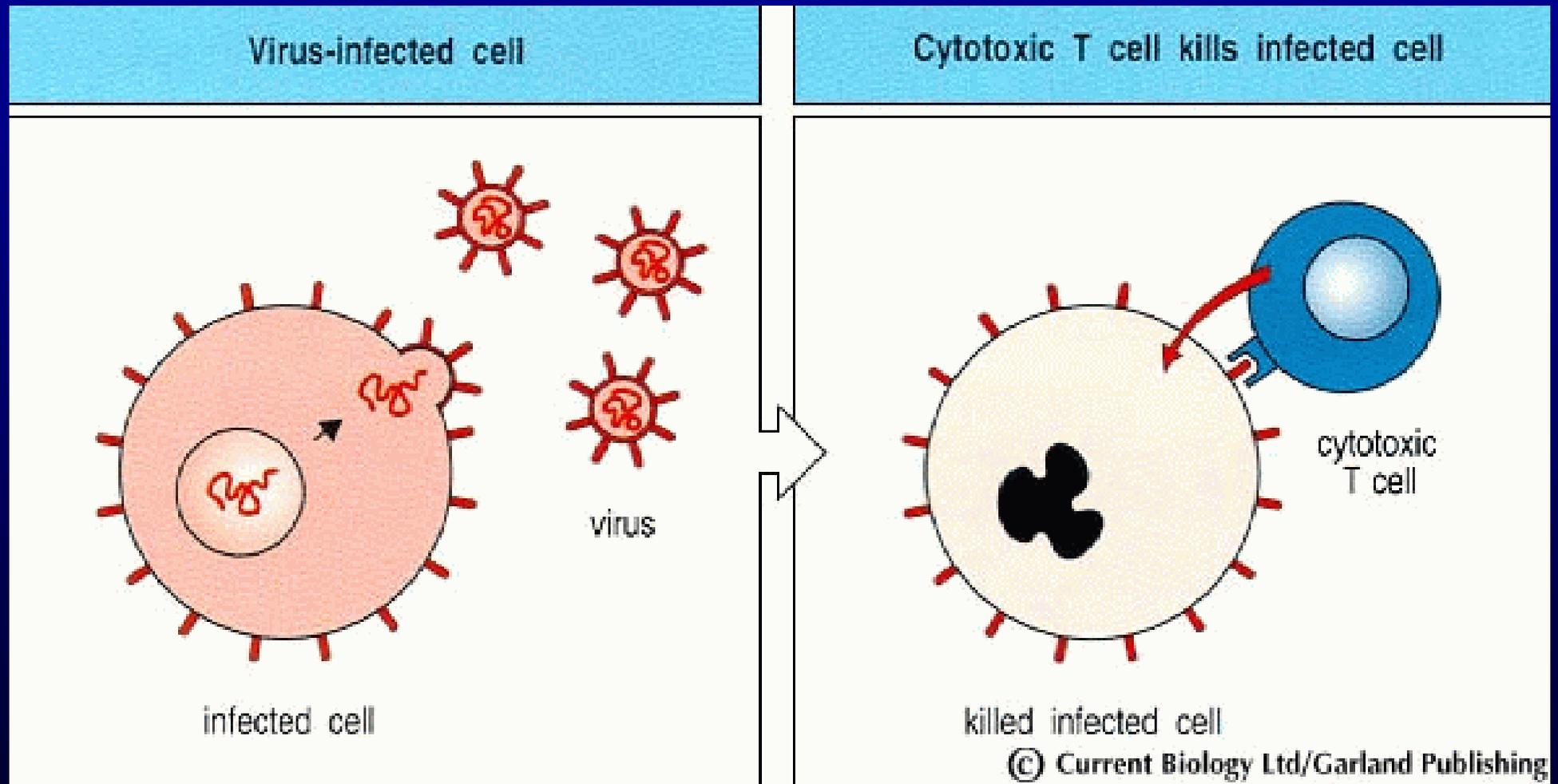
© Current Biology Ltd/Garland Publishing

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

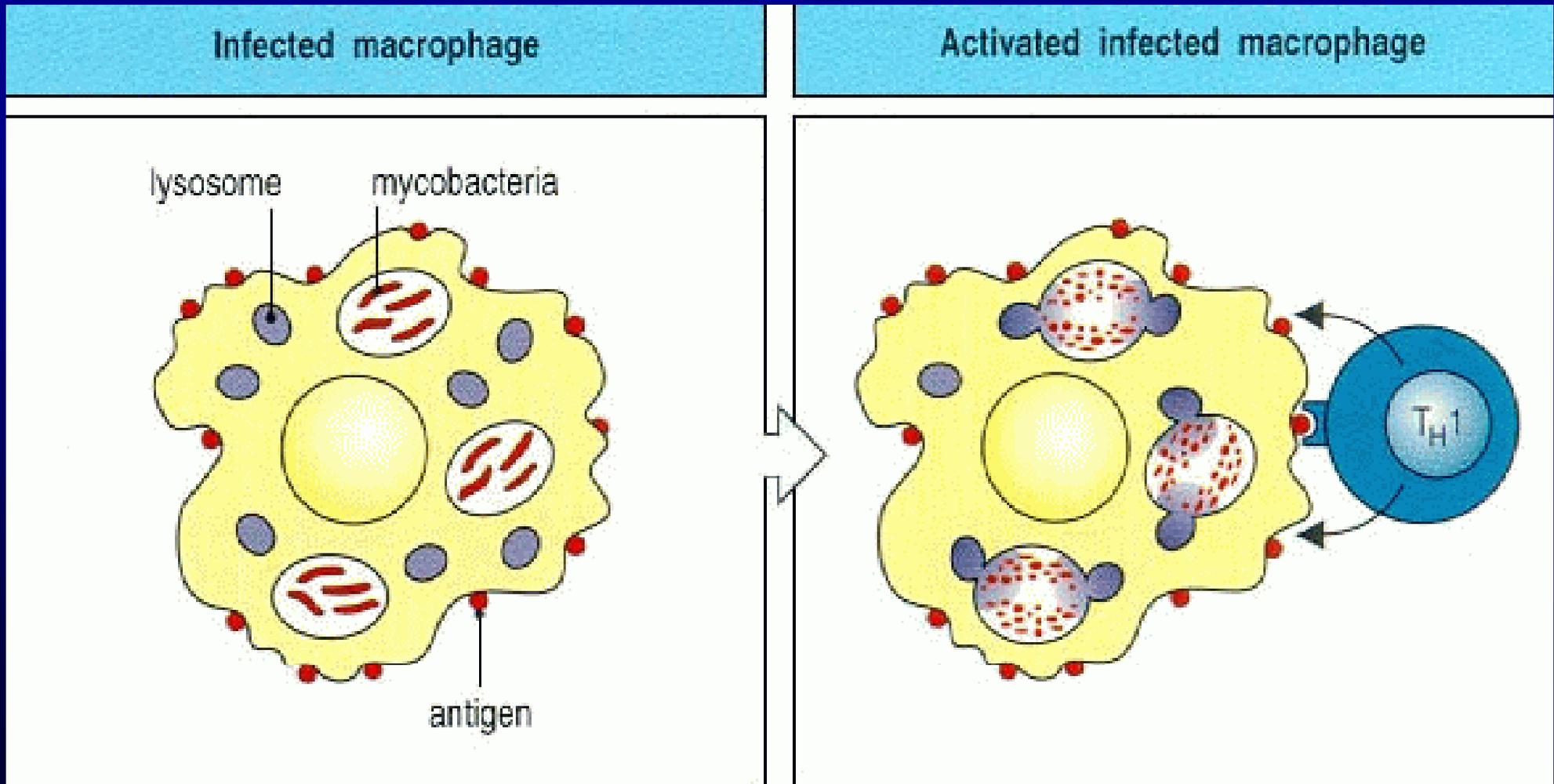
Les pathogènes extracellulaires sont éliminés par les anticorps



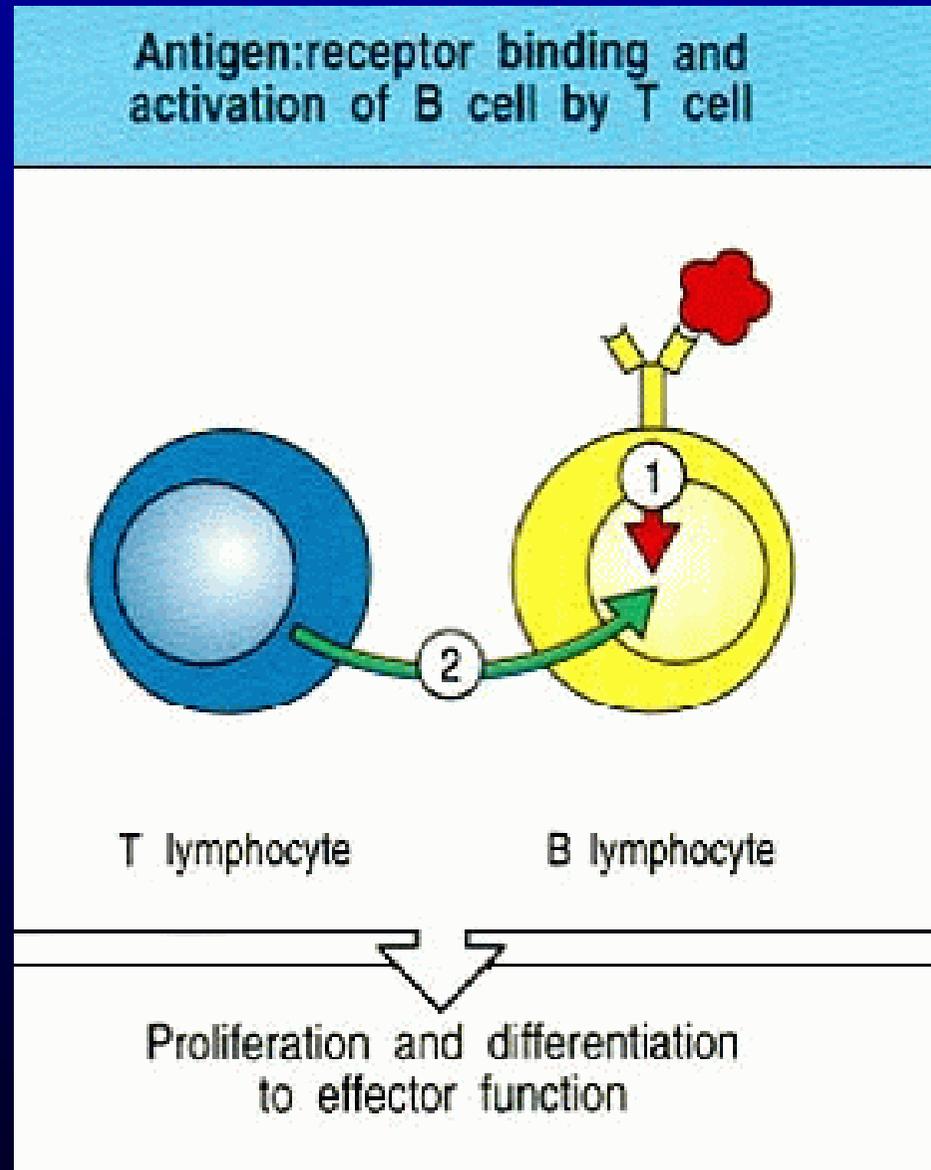
Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (1)



Lymphocytes T pour contrôler les pathogènes intracellulaires (2)

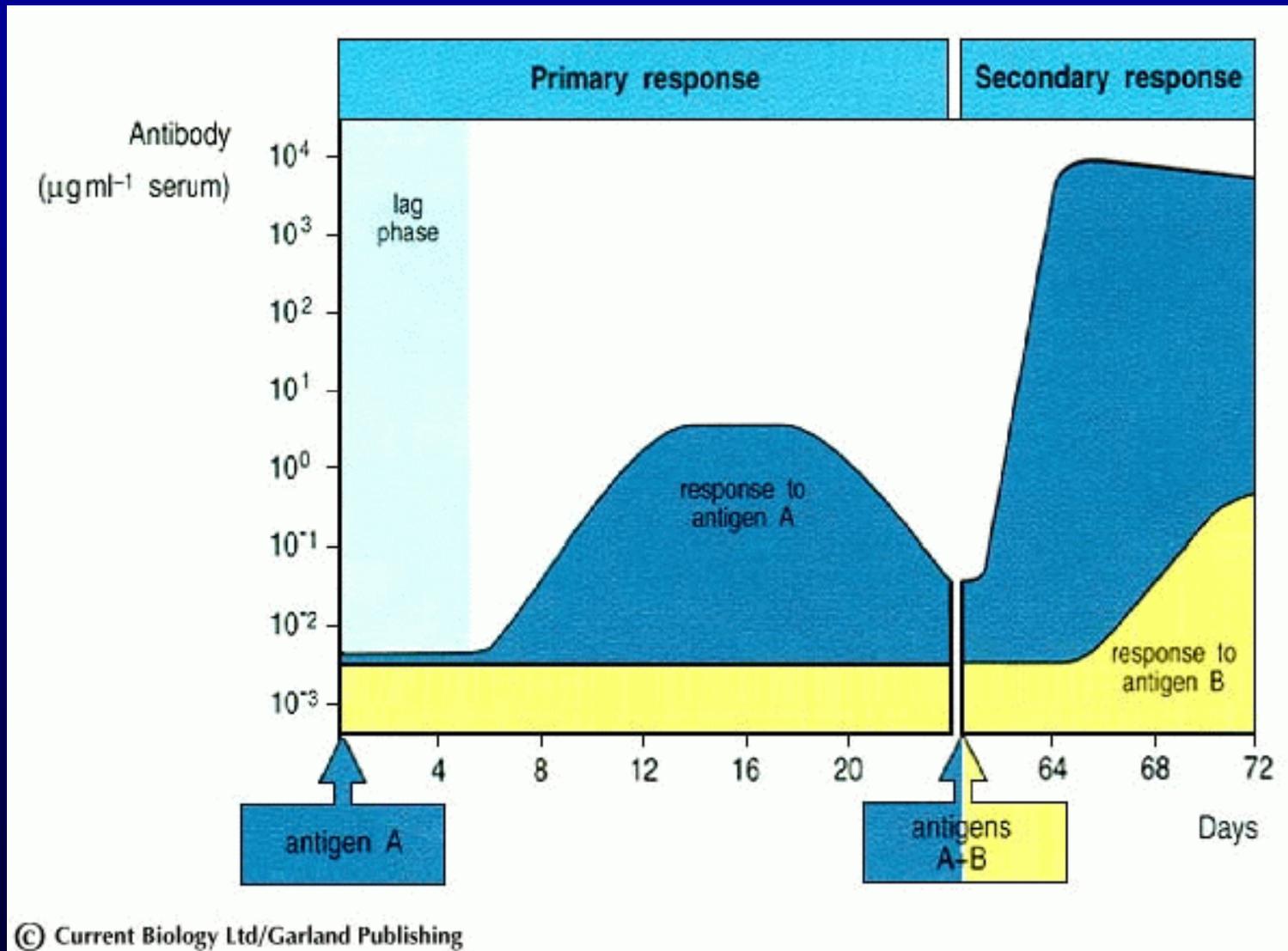


Lymphocytes T nécessaires pour activer la plupart des réponses B



2. { molécules accessoires
molécules d'adhésion
cytokines

Mémoire immunologique



→ *Principe de la vaccination*

1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

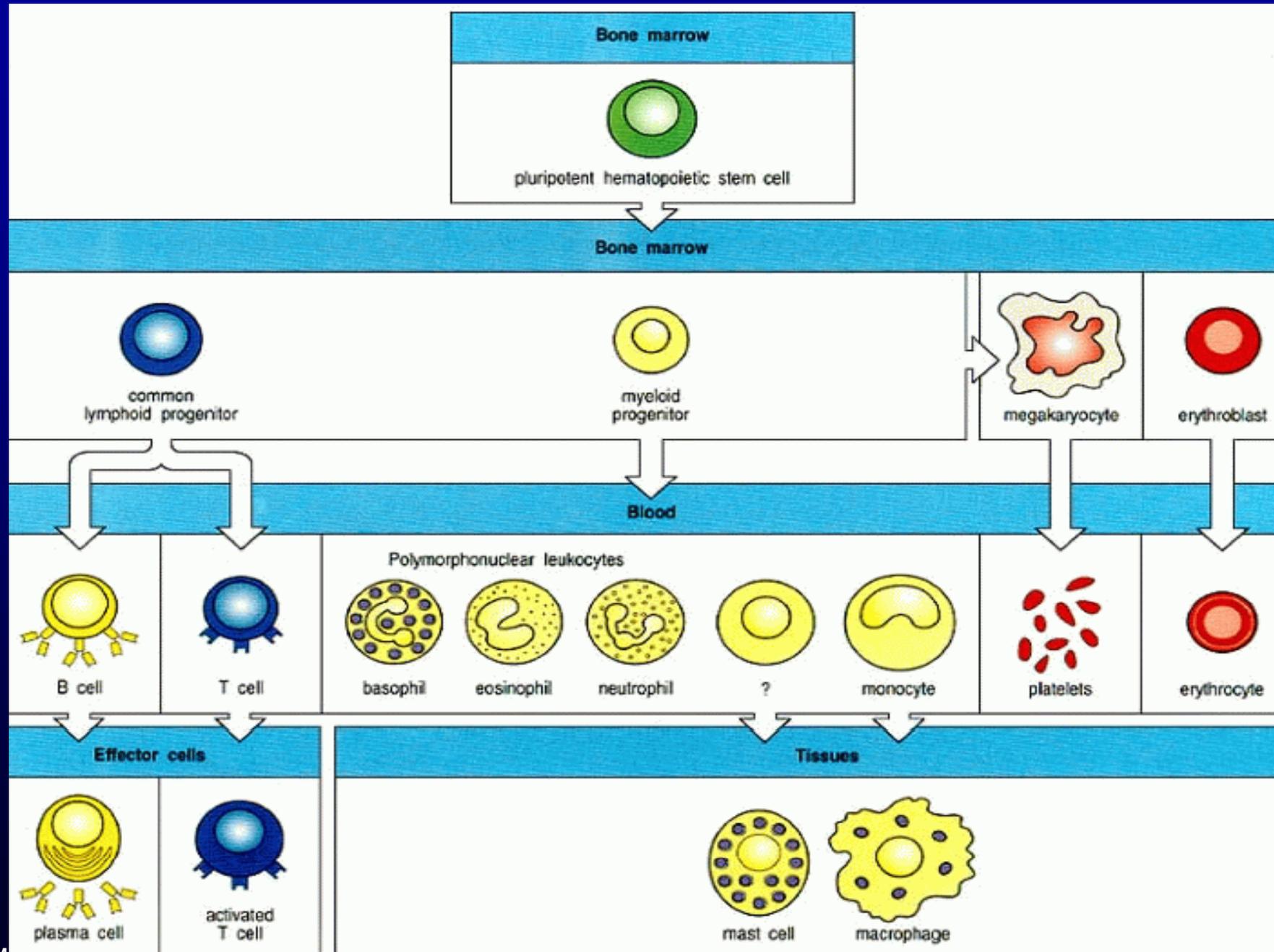
2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

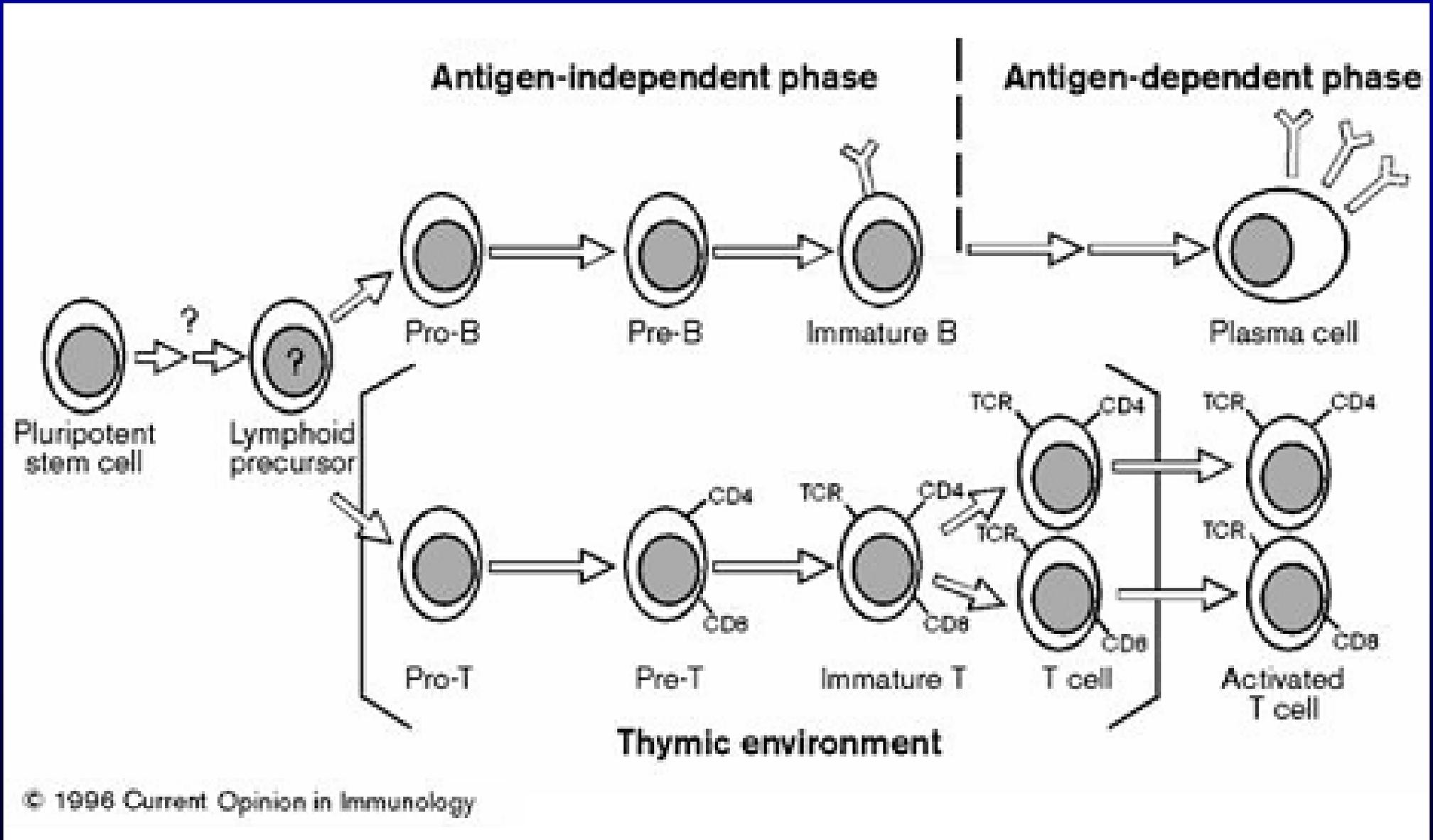
Le système hématopoïétique



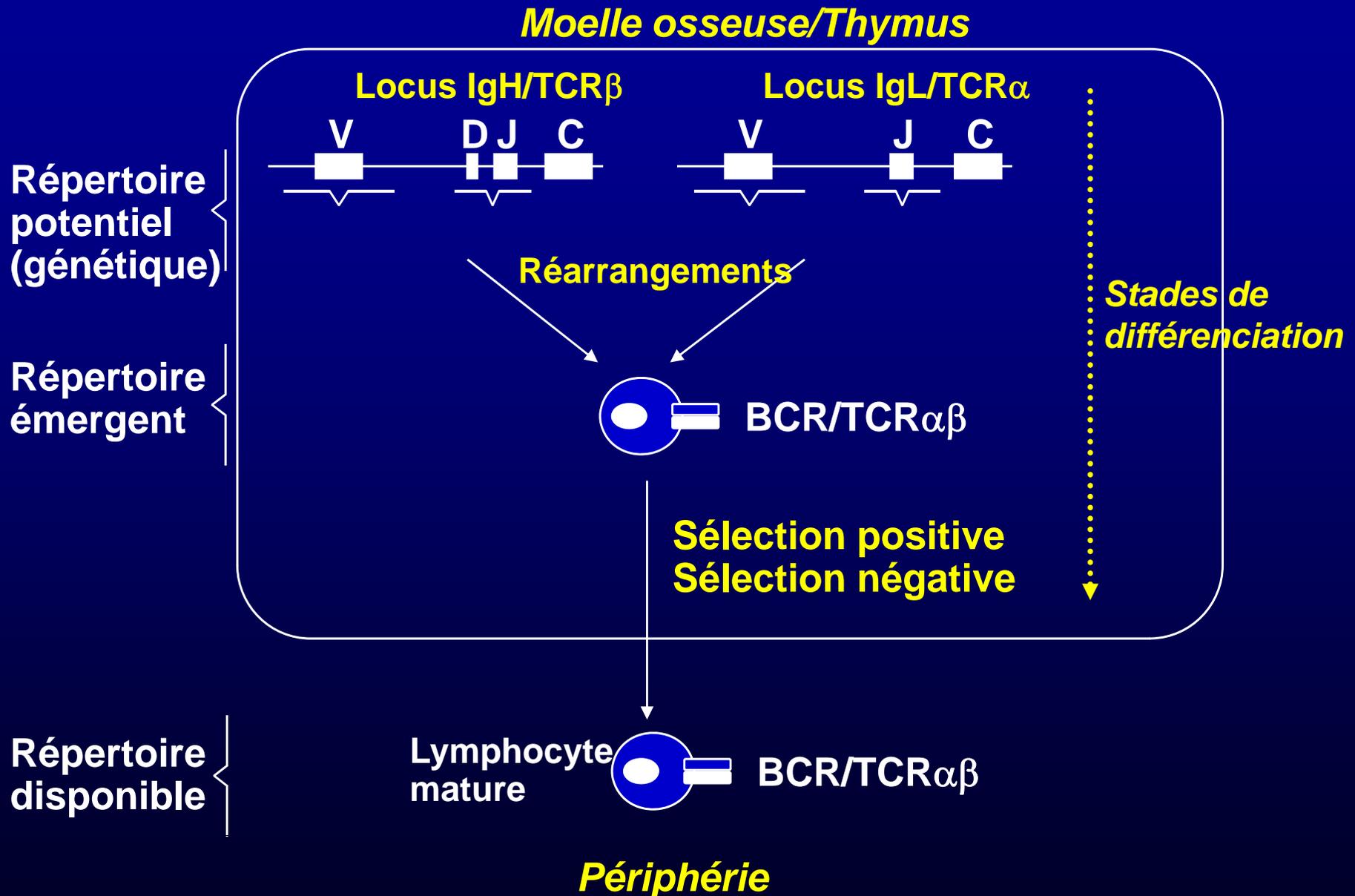
Stades de différenciation

- 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

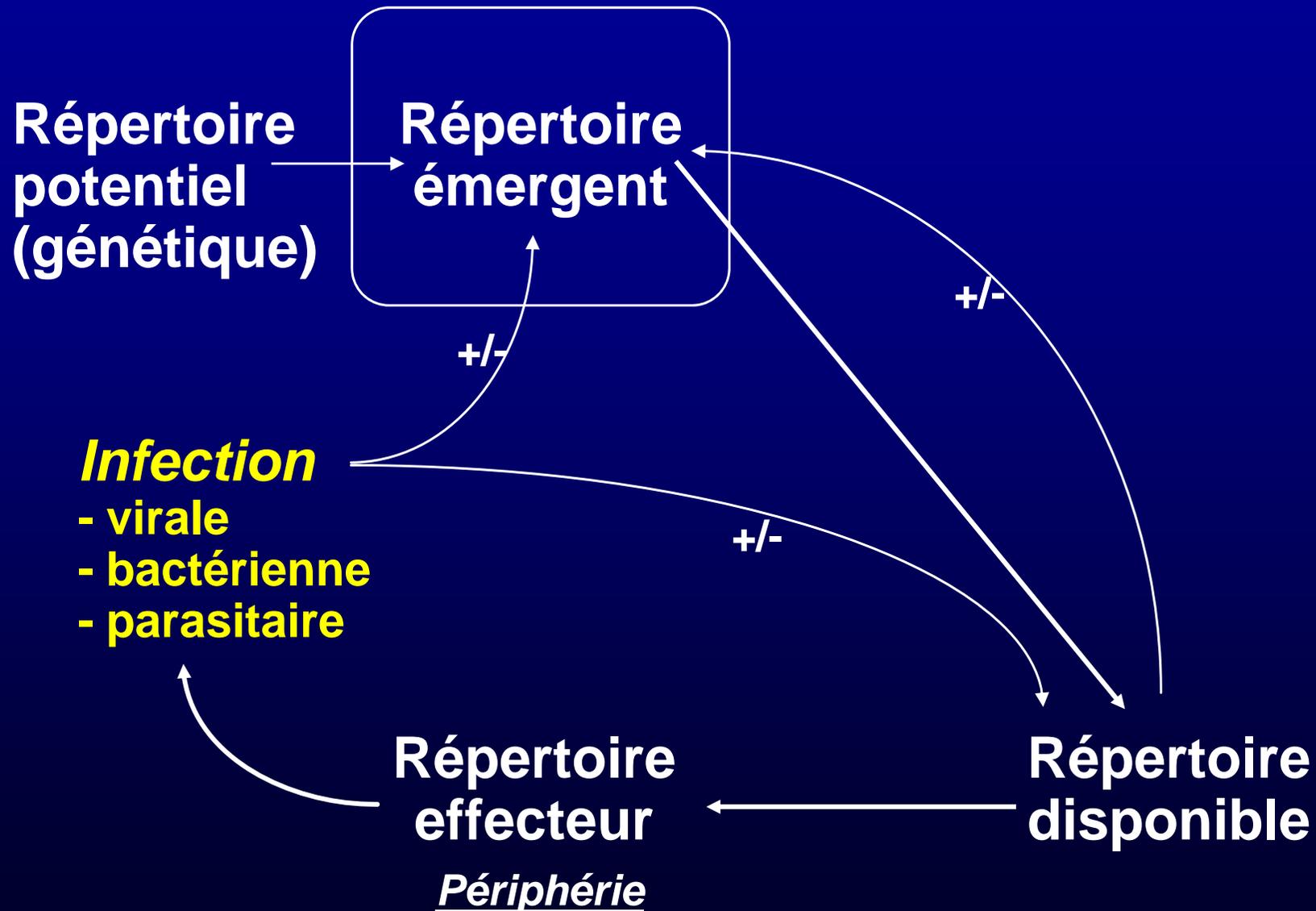


Notions de répertoires



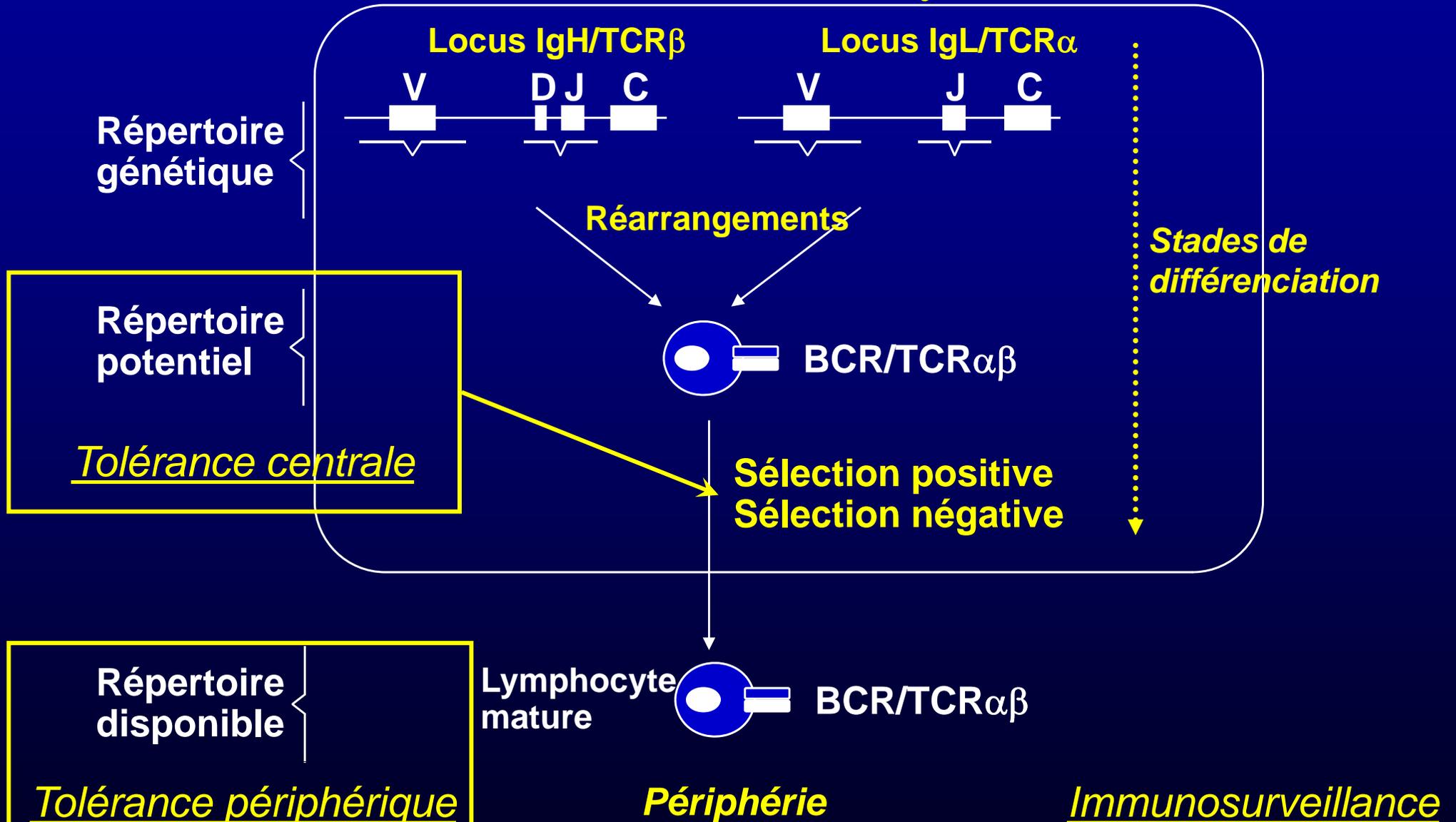
Notions de répertoires (3)

Moelle Osseuse/Thymus

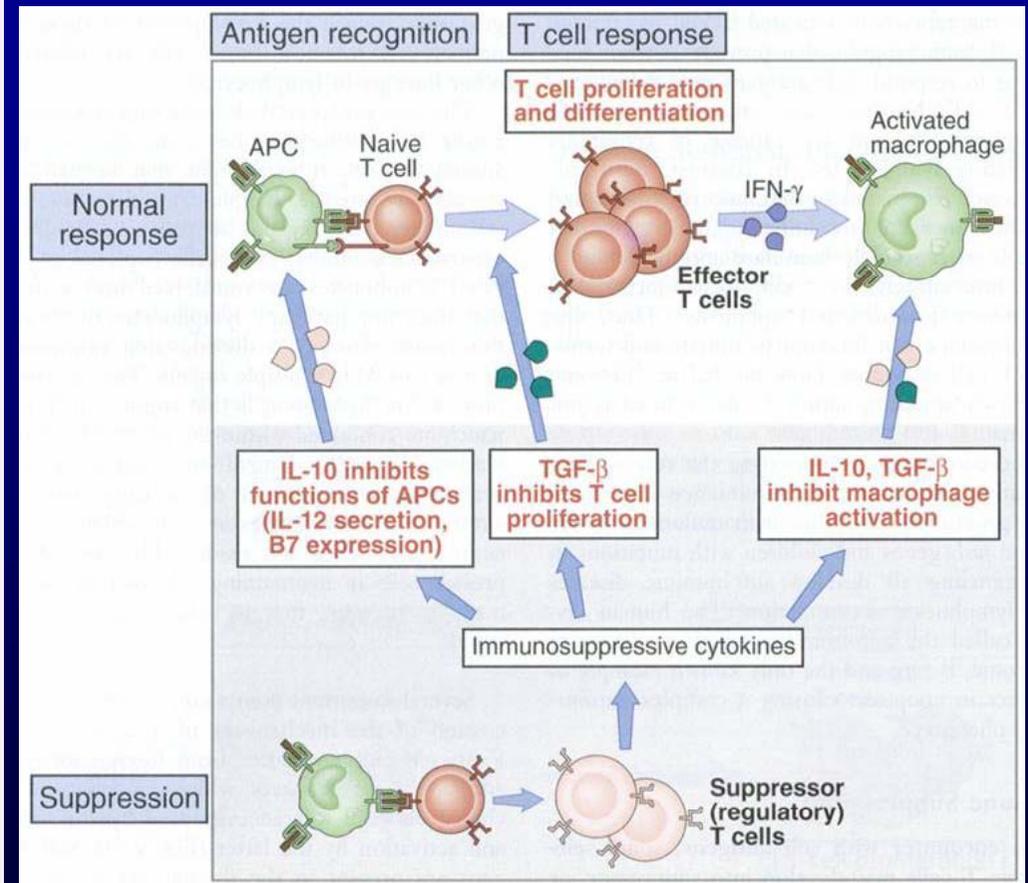
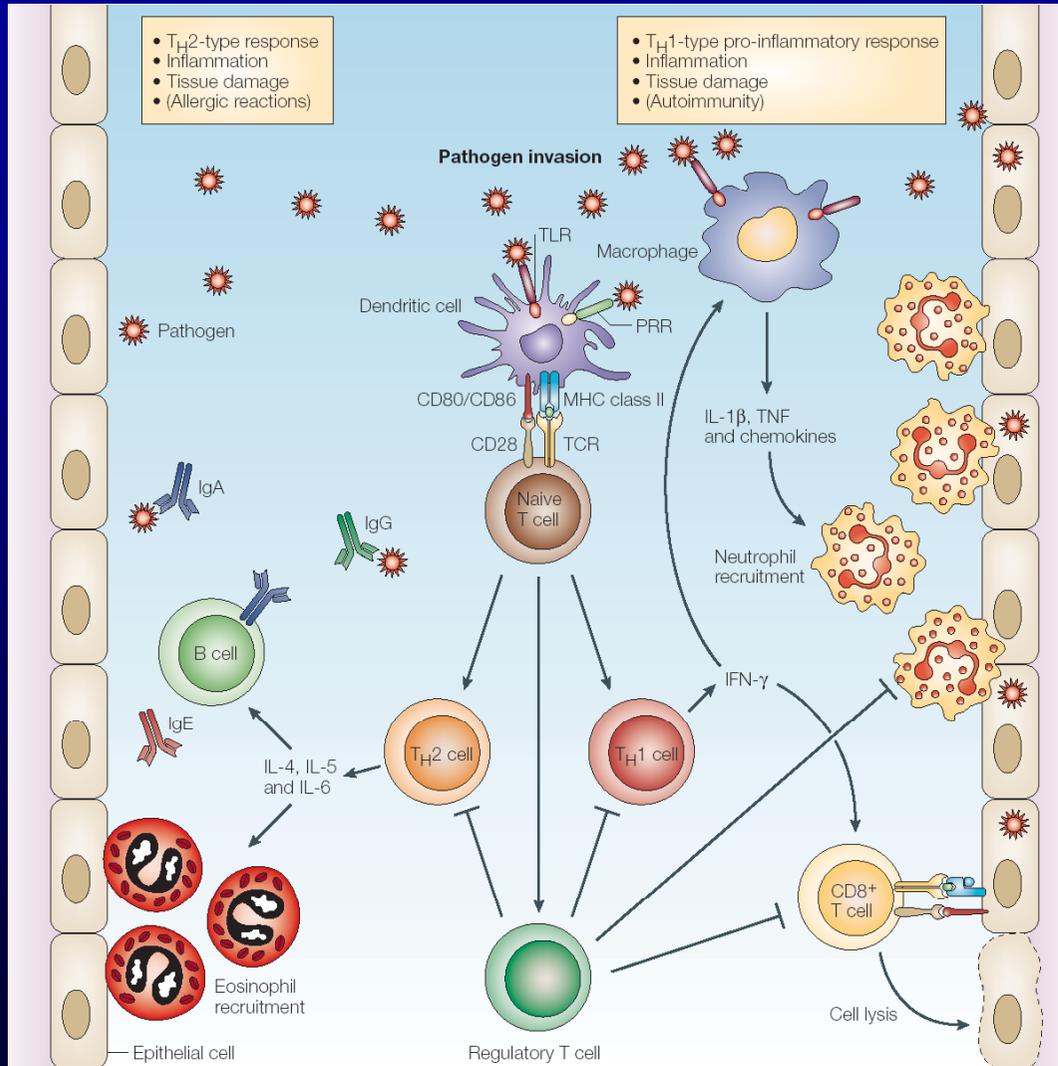


Notions de répertoires

Moelle osseuse/Thymus



Les cellules T régulatrices

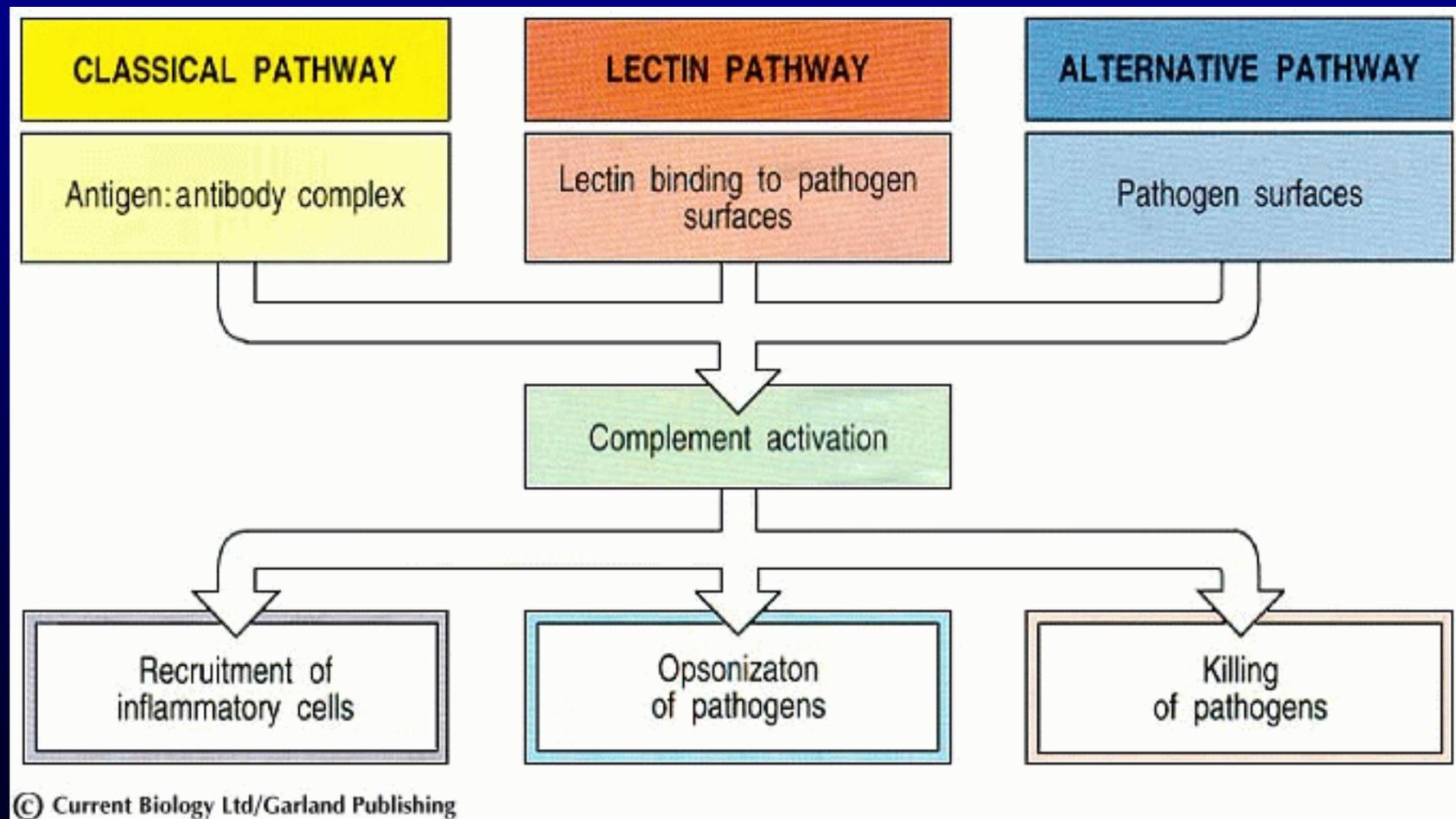


Mills (2004) *Nat. Rev. Immunol.* 4:841.
IF2011 MV423 IF-Intro

Abbas & Lichtman
Basic Immunology
© 2001 W.B. Saunders

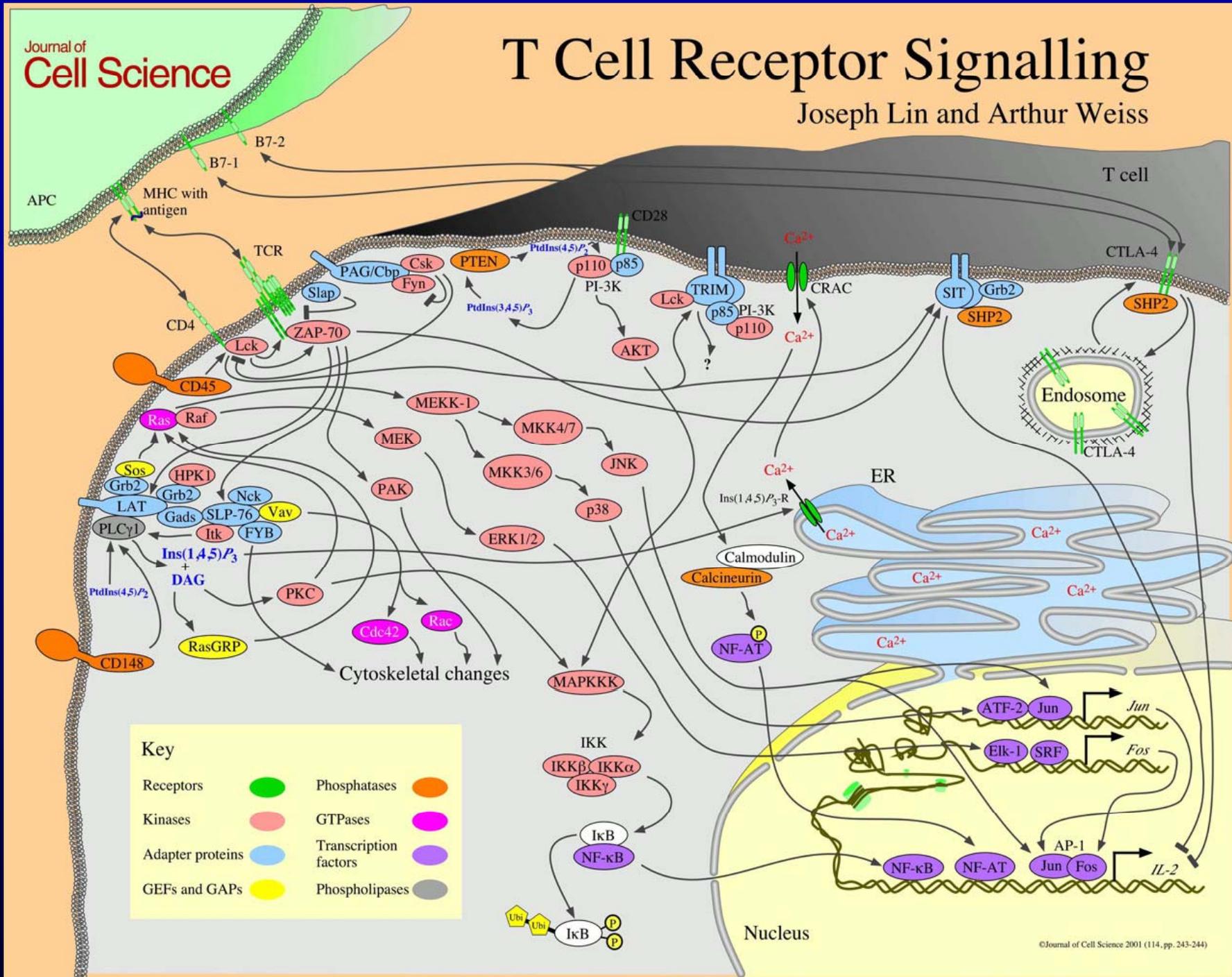
Le système du complément

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



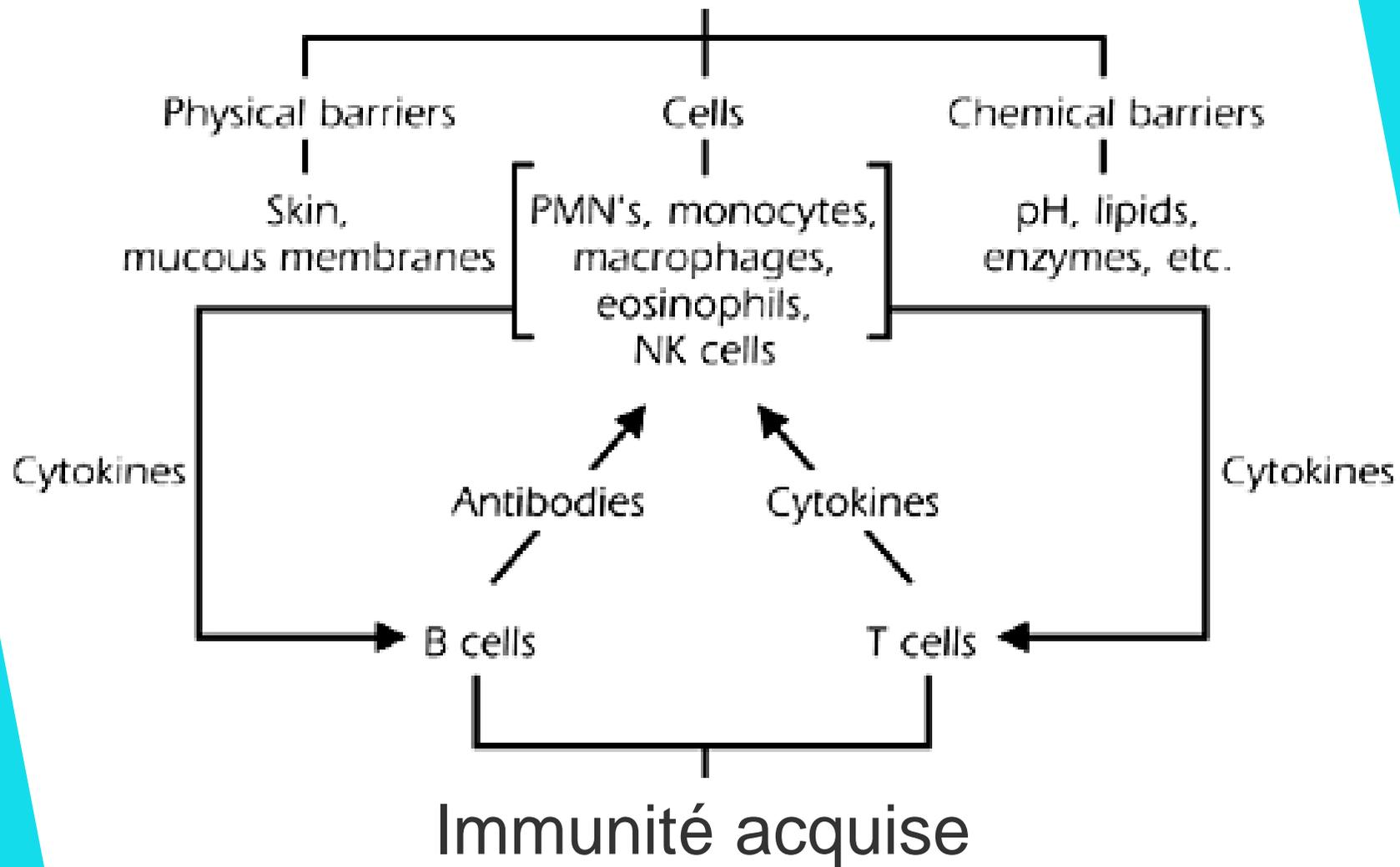
T Cell Receptor Signalling

Joseph Lin and Arthur Weiss



Conclusion

Immunité naturelle



-
S
p
é
c
i
f
i
c
i
t
é
+

+
R
a
p
i
d
i
t
é
-

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