

1- ORGANES LYMPHOIDES

Introduction :

- Organes lymphoïdes centraux primaires : MO et Thymus (les cellules de l'immunité s'y développent)
- Organes lymphoïdes périphériques (secondaires)
 - ganglion lymphatiques,
 - rate,
 - tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

→ Structures et fonctions différents

→ Interconnectés par les vaisseaux

→ Les lymphocytes sont présent de façon diffuse dans presque tous les tissus (sauf dans les sites immunologiquement protégés : SNC, chambre intérieure de l'oeil, testicule)

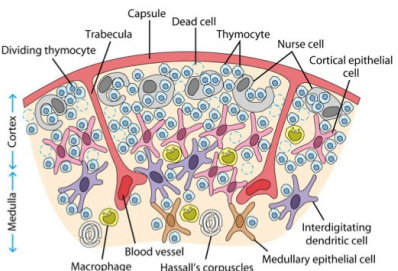
I- ORGANES LYMPHOIDES CENTRAUX PRIMAIRES

Lieux de maturation des lymphocytes générés à partir de progéniteurs hématopoïétiques immatures.

Acquisition d'un spécificité antigénique :

- les LB se développent dans la MO
- les LT se développement dans le thymus (le progéniteurs des LT migrent vers le thymus)

→ Dans ces organes lymphoïdes centraux primaires → obtention de cellules immuno-compétentes naïves

La MO	• La MO = siège de l'hématopoïèse depuis le stade CSH jusqu'au stade de cellules différentes pour les différentes lignées • Production de LB matures qui quittent la MO à la fin de leur maturation • Héberge des plasmocytes sécréteurs d'Ac en provenance des organes secondaires • Production d'un progéniteur immature qui migre vers le Thymus
Le Thymus	• Organe lymphoépithélial primaire, qui est unique et médian, situé dans le médiastin supérieur, sous la thyroïde, au dessus du cœur en regard de la trachée. Il atteint un développement maximal à la puberté (25 à 50g) → responsable de production et maturation des LT (en leur assurant un microenvironnement et tout les signaux nécessaire pour se développer). Les LT y sont éduqués pour reconnaître les antigènes restreints au CMH (complexe d'histocompatibilité majeur) mais seront tolérants aux peptides tissulaires du soi. → Les thymocytes produits par les LT permettent le maintient du thymus et vice versa → Précurseurs entrent dans le thymus à la jonction cortico-médullaire (système d'adressage par des chimiokines) → L'interleukine 7 est la cytokine clé du développement T → prolifération et différenciation puis migration dans le cortex, puis la maturation se produit du cortex vers la médullaire : acquisition de marqueurs membranaires (CD3, CD4, CD8 ...) et réarrangement des gènes du TCR (acquisition du Rc TCR), puis sélection des lymphocytes immunocompétent et tolérants au soi. → finalement seules 5% des cellules (qui seront naïves) vont quitter le thymus en direction des organes lymphoïdes secondaires • Sur une coupe, le thymus apparaît constitué de lobules séparés par les travées conjonctives → 2 zones : le cortex (périphérique et sombre) et une zone plus claire = la médulla Cortex : cellules épithéliales corticales (forment un réseau continu) qui forment un plus lache. Les espaces entre les c. épithéliales sont occupés par de nombreux thymocytes et macrophages Médulla : réseau est plus dense au niveau de la médulla → les cellules forment des corpuscules de Hassal (=marque du thymus) qui forment des enroulements kératinisés qui vont englober d'autres cellules. Ici les thymocytes sont moins nombreux, on trouve des macrophages, des c. dendritiques (c. présentatrices d'Ag)  Le Thymus produit des LT tout au long de la vie d'un individu → réactif vis à vis des Ag étrangers et tolérants pour les auto-Ag (grace à un dialogue entre c. épithéliales et thymocytes) Au cours du temps, le thymus a une production très importante jusqu'à l'adolescence, puis produit moins et son architecture histologique change → devient plus adipeux (il existe déjà un pool de cellules mémoires)

II-ORGANES LYMPHOÏDES PÉRIPHÉRIQUES

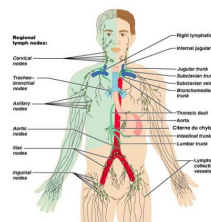
→ Lieu de mise en place de la réponse immune et de coopération entre les cellules impliquées.

- Présentation de l'Ag aux lymphocytes : les lymphocytes doivent être sur le site pour pouvoir rencontrer l'Ag qui leur est spécifique. Les Organes lymphoïdes secondaires = structure spécialisées qui permettent la rencontre. Importance de l'adressage.

Structures organisées Ganglions lymphatiques et Rate

GG :

- 500 à 1000 chez l'adulte
- organes réniformes de 1 à 15 mm de long (sur le trajet de la lymphe dans des régions de carrefour).
- Présents partout : des superficiels (cervicaux, axillaires inguinaux), des profonds, et des ganglions de drainage



Ganglions lymphatiques

→ Sièges de réactions immunitaires contre les Ag localisés dans le territoire drainé par leurs vaisseaux lymphatiques
→ Les mouvements du corps sont nécessaires à la circulation de la lymphe (le cœur ne pompe pas la lymphe)

Le système lymphatique :

- La lymphe interstitielle qui est collectée dans les tissus = la lymphe (contient des lymphocytes, plasmocytes, macrophages), les systèmes sont connectés.
- Un cycle complet dure environ de 10 à 20 heures via le canal thoracique.
- C'est un système unidirectionnel
- Il est parallèle à la circulation sanguine

Structure du ganglion : réniforme avec une **face convexe** et une **face concave**. Trois éléments :

- la charpente conjonctive
- les chemins de la lymphe
- le tissu lymphoïde lui-même = parenchyme qui se divise en 3 zones :
 - cortex périphérique** formé de follicules arrondis primaires, et secondaires (contiennent « les centres germinatifs » = lieu de multiplication intense des lymphocytes B qui ont rencontré l'antigène)
 - zone paracorticale** (zone T-dépendante : zone des lymphocytes T), qq LB, des cellules dendritiques et Les veinules à endothélium épais (c'est par là que les lymphocytes vont pouvoir passer, grâce au réseau de chimiokines)
 - zone médullaire** / cordons médullaires (zone centrale plus hétérogène) : LB, plasmocytes, macrophages.

La capsule lymphoïde se renforce au niveau du hile : la lymphe quitte le gg par le vaisseau lymphatique efférent au niveau du hile

FONCTIONS :

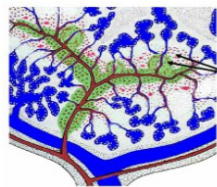
- Siège de réponses immunes adaptatives :**
 - activation, prolifération des LB → formation de plasmocytes et production d'Ac
 - activation, prolifération des LT → réponse immunitaire cytotoxique
- Rôle de filtre :**
 - filtre biologique (par les macrophages et cellules dendritiques)
 - filtre mécanique (par les fibres et cellules qui encombrer les sinus → arrêt des cellules tumorales formant les métastases ganglionnaires)

Rate

- C'est l'organe lymphoïde le plus volumineux, situé sur le trajet des vaisseaux sanguins : lieu de rencontre entre les Ag apportés par la circulation sanguine et le système lymphoïde.
- Il est intra-péritonéal, aplati dans la région supérieure de l'hypochondre gauche. Lors d'une coupe à l'état frais elle est très rouge, sa face concave contient le hile (artère splénique). 2 zones distinctes
 - pulpe rouge (75%)** ou on trouve des **petits points blanchâtres = pulpe blanche**

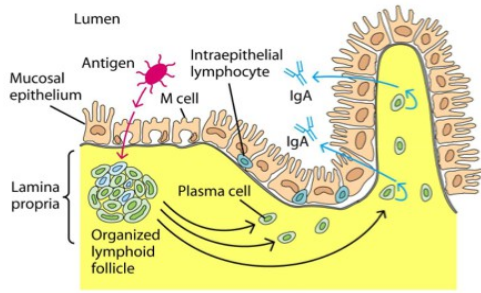
Anatomie :

- entouré d'une capsule conjonctive : elle est faite de collagène, de fibres élastiques et de qq c. musculaires lisses (la rate peut changer de volume, elle s'adapte en fonction du volume sanguin qui la traverse)
- De la capsule partent des travées qui délimitent une sorte d'éponge remplie de tissu lymphoïde et de sang.
- Dans les travées vont cheminer les vaisseaux artériels et les veines.
- Le parenchyme contient :**
 - des **structure de nature lymphoïde** centrées sur des vaisseaux artériels (artère centrale), formant la gaine lymphoïde, les follicules lymphoïdes ou secondaires sont associés à la gaine et l'ensemble forme **les corpuscules de Malpighi** = pulpe blanche (= manchon périartériel)
 - cordons cellulaires = **cordons de Billroth** (réseau cellulaire constitué de macrophages, GR leucocytes, plasmocytes) séparés par les sinus, l'ensemble forme **la pulpe rouge**
 - Entre les deux pulpes : **tissu lymphoïde lâche = zone marginale** (composé de follicules lymphoïdes peuplés de cellules dendritiques et de LB)



Fonction :

- Filtration du sang**
 - les GR vieillissants ((120) vont arriver dans la rate et jouent un rôle d'hémoconcentration il va y avoir des zones d'hypoxie relative dans la rate car elle met à l'épreuve les capacités métaboliques du GR (un GR vieux va être retenu et éliminé). Les plaquettes sont également éliminées, par les macrophages de la pulpe rouge → recyclage et stockage du fer.
- Réponse immune à des antigènes transportés par la circulation sanguine :**
 - les cordons de Billroth permettent une libération rapide d'Ac
 - dans la pulpe rouge il y a accumulation de monocytes qui constituent un répertoire de cellules facilement mobilisable lors d'une infection.
- Chez le fœtus :** organe hématopoïétique jusqu'au 5ème mois

Structures moins organisées : MALT (mucosa-associated lymphoid tissues) = amas lymphoïdes non encapsulés Plaques de Peyer (Intestin grêle); amygdales; appendice; follicules lymphoïdes du poumon, TD et tractus génital	Présence de follicules lymphoïdes (qui peuvent être activés ou non) entouré d'un réseau de capillaire lymphatiques MALT et structures individualisées : • plaques de Peyer : ensemble de follicules (40 parallèlement à l'axe de l'intestin). → <u>Capture des Ag</u> par transcytose par des cellules spécialisées, les cellules M et par des dendrites de DC à travers les jonctions serrées) → les Ac produit sont principalement des IgA (alors que les IgG sont la classe majeure dans la circulation sanguine)  Fonctions : 1. protection de 400 m2 de muqueuse 2. localisée aux portes d'entrées des pathogènes les plus fréquents (peau, muqueuses digestives et vaginales)
---	--

2- STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

I- INTRODUCTION

1- Définition :

- Les immunoglobulines ont une activité anticorps : se fixent spécifiquement à un Ag qui a provoqué leur synthèse.
- Ce sont les molécules effectrices de l'immunité humorale.
- Elles ont été mises en évidence en 1939

Une immunoglobuline est constituée de 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères, reliées par des ponts disulfures

→ Dualité Fonctionnelle :

- Capables de fixer l'Ag aux extrémités NH₂ (aux niveaux des « bras »)
- La fonction est portée par le fragment Fc de l'Ac (extrémité COOH des chaînes lourdes) → permettent de fixer par exemple un macrophage qui va phagocyter l'Ag

2- Structure de base des immunoglobulines

Au centre de l'Ac : région charnière où il y a des ponts disulfure, zone de clivage par des enzymes

- la **papaïne** : coupe au dessus des ponts disulfures. Après dégradation, on observe :
- 2 fragment Fab (antigène binding : qui fixent l'antigène)
- et un fragment Fc (cristallisable, ne fixe pas l'antigène).
- la **pepsine** : coupe en dessous des ponts disulfures et ne sépare pas les 2 bras = fragment F(ab)₂

Les chaînes légères sont composées d'un **domaine variable (VL)** et d'un **domaine constant (CL)**

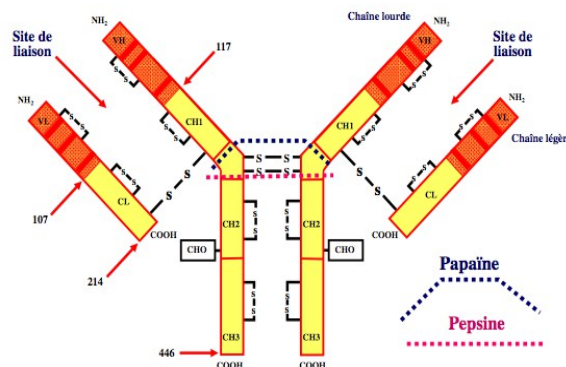
Les chaînes lourdes sont composées d'un **domaine variable (VH)** et de **domaines constants (CH1, CH2 et CH3)**

→ **chaque domaine fait environ 110aa**

→ Le site de liaison correspond à l'association VL + VH

Il a fallu prouver que les domaines étaient variables → séquençage des chaînes légères et des chaînes lourdes : comparaison des séquences d'aa de plusieurs protéines de myélome (production anormale de LB) d'individus différents.

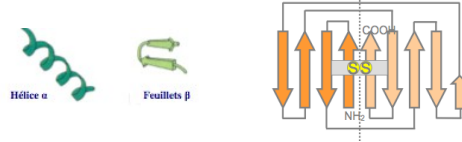
- partie NH₂-terminale (domaines de 110aa) très variable (au niveau de la séquence primaire) = région variable V
- partie COOH-terminale présente quelques profils de séquences de base = région constante C



3- Structure fine des Immunoglobulines :

Déterminée par la structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

1. **Primaire** = séquence des aa
2. **Secondaire** : la séquence d'aa peut prendre différentes conformations :
→ En hélice α ou feuillet β (feuillet antiparallèles qui vont se replier pour former une structure appelée repliement immunoglobulique)
Chaque « domaine globulaire » = 2 feuillets β (**composé de 3 ou 4 brins β**). Ces brins β sont connectés par des boucles de longueur variable, et on voit également qu'il y a un ponts disulfure qui unit les deux feuillets (l'intérieur des deux feuillets est hydrophobe)
3. **Tertiaire** : formée de domaines globulaires compacts
4. **Quaternaire** : interaction fonctionnelle des domaines globulaires des chaînes lourdes et légères pour former des domaines fonctionnels (qui permettent à la molécules de se lier de façon spécifique à un Ag et d'effectuer de nombreuses fonctions biologiques)

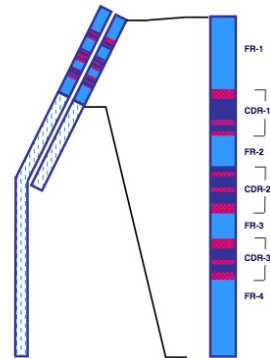


Résumé :

- Chaîne légère = VL (reconnaissance de l'Ag) + CL
- Chaîne lourde = VH (reconnaissance de l'Ag) + CH1-CH4
- Caractéristiques d'un domaine d'immunoglobuline:
 - 100-110aa
 - pont disulfure intrachaine
 - Feuillet β anti parallèle sur 2 plans, l'ensemble ayant une structure 3D globulaire.

4- Région variables et région charpentes : Dans les régions région VH ou VL il y a :

- des zones plus foncée qui sont d'une très grande variabilité = **région hypervariable = CDR** (complementary determining regions), il en existe 3 CDR1, 2, et 3
→ localisées au niveau des boucles qui relient les brins β :
→ la structure rigide des feuillets β permet peu de flexibilité, à l'inverse des boucles, qui sont plus libres et plus accessibles à l'Ag = régions qui sont le plus impliquées dans la liaison avec l'antigène.
- entre ces régions CDR il y a des **régions charpente = Fr** (framework)



5- Régions variables et site anticorps :

→ les Ag varient en taille et en complexité (Haptène : tout petit peptide qui va quand même devoir être reconnu par un Ac)

Lorsqu'il s'agit d'une grosse protéine l'Ag va interagir avec une surface étendue dans l'Ac, en revanche lorsque l'Ag est petit, il va se fixer dans une poche du site du site de liaison

exemple : Anticorps entre en contact avec une grosse protéine (lysosome) → interagit par l'intermédiaire d'un certain nombre d'aa, ici les 17 aa impliqués font partie de la CDR3 (parmi les CDR, la CDR3 est celle qui est LA plus impliquée). Dans la zone de contact, les protusions et dépression de l'Ag vont s'adapter aux protusions et dépressions de l'Ac

Au moment de la liaison, il y a une adaptation minime de la structure des régions CDR qui permettent de stabiliser la liaison

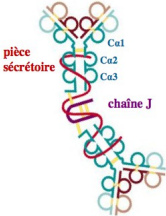
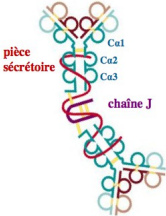
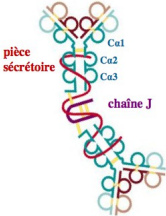
→ **Déterminants Idiotypiques** : déterminants qui caractérisent la région variable des Ig.

Les domaines VL et VH sont se comporter comme des site de liaison à l'Ag ET un groupe de déterminant Ag
L'Ac qui reconnaît la partie variable d'un autre Ig s'appelle un Ac anti-idiotypique

6- Les régions constantes

Régions constantes et classes des chaînes légères :	2 types de chaîne légères : κ ou λ (avec 1 domaine variable VL, 1 domaine constant CL, et 3 zones hypervariables = CDR). Chez l'homme, majorité de chaînes Kappa. Les sous classes de chaînes légères → déterminants isotopiques : déterminant de la région constante qui définissent chaque classe et sous-classe d'Ig dans une espèce. Chaque isotype est codé par un gène de région constante → tout les individus on la même • Si on injecte des Ac humains à un lapin il produira un Ac anti-isotypique • Certaines chaînes λ on des aa qui diffèrent à des positions données → définit des sous-groupe : on parle de déterminant isotypique → on les retrouve chez tout les individus de la même espèce. Variant allotypiques de chaînes légères : différents chez les individus d'une même espèce, chacun des déterminant allotypique correspond à des différence de 1 à 4 aa qui vont être codés par différents allèles (variant alléliques) Si on injecte un Ac de lapin 1 à un lapin 2 il va fabriquer les Ac anti-allotype)
Régions constantes des chaînes lourdes :	Chaînes lourdes de 5 types : γ, α, μ, δ, ϵ, qui définit la classe d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE Il existe aussi des sous-classes → IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 ainsi que IgA1 et IgA2 • Les Ig sont soit sécrétés (= Ac libre) soit sous forme d'Ig de membrane (= BCR : récepteur de l'Ag à la surface des LB, elle aura besoin d'une queue plus longue qui lui permettra d'être enchâssée dans la membrane) Finalité de l'existence des classes et sous classes différentes de chaînes lourdes : → chaque classe est définie par des séquences d'aa spécifique de la région constante des chaîne lourde, qui confère à la classe des propriété structurales et fonctionnelles spécifiques, → l'Ac a une dualité fonctionnelle : fixer l'Ag (VL et VH) et une fonction effectrice portée par le domaine Fc

7- Différents classes et sous classes d'Ig

Fonction des Ig	Propriétés du Fab : - Reconnaissance et liaison à l'Ag - Inhibition de l'adhésion aux surfaces cellulaires - Neutralisation des toxines Propriétés du Fc : - peu effectuer l'opsonisation - activer le complément - et induire une ADCC (cytotoxicité médiée par les Ac)										
Caract. des différentes classes d'Igs	Fixation du complément (=cascade de protéines qui va permettre d'aboutir à la formation de facteur qui vont être capable de lyser le pathogène, ou de recouvrir encore mieux le pathogène : les IgG3, 1 et IgM (+++)) Liaison aux cellules : IgG (1, 2 et 3) <table border="1"> <tr> <td> IgG 1 d.variable et 3 d. constant </td><td> Classe la plus abondante du sérum (75 à 90 % des Ig)PM = 150 kD → 2 chaînes lourdes γ → 1 chaîne légère κ ou λ 4 sous-classes IgG1>IgG2>IgG3>IgG4 Certaines passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle dans la protection du fœtus Activation du complément : essentiellement la 1 et la 2 Les 1 et 3 vont pouvoir se lier aux phagocytes grâce à l'existence d'un Rc pour le domaine Fc = FcR (→ L'Ac joue le rôle de pont entre l'Ag et la cellule phagocytaire). </td></tr> <tr> <td> IgM 1 d. variables et 4 d.constants. </td><td> Pentamérique → 5 à 10% des Ig sériques, PM = 180 kD → La chaîne J (« joining ») est produite par le plasmocyte au moment de la synthèse de l'IgM - Exprimée sous forme membranaire monomérique à la surface des LB pour former le BCR Sécrétée par plasmocytes sous forme pentamérique (monomères liés par des ponts disulfures qui lient les COOH-t. → Les 10 sites de liaison sont à la périphérie → faible affinité pour l'Ag, mais grande avidité) L'IgM est la première Ig produite lors qu'une infection, elle représente la réponse primaire, mais après restimulation (réponse secondaire), la synthèse d'IgG sera plus rapide  </td></tr> <tr> <td> IgA → 1 d. variable → 3 d. constant </td><td> → 10% des Ig totales, mais classe prédominante des sécrétions externes → Sous forme de monomère ou de dimère (monomère prédominant) - Les deux monomères sont liés par une chaîne J + une pièce sécrétoire → Deux classes : IgA1 et IgA2. Les IgA sécrétoires : Rôle clé : fonction effectrice à la surface des muqueuses aux sites d'entrée des pathogènes. La liaisons de ces Ac aux Ag empêchent la colonisation des muqueuses par les pathogènes (lait maternel en a pour protéger le nouveau né) Elle sont essentiellement polymériques (dimériques (ou tétramères)) Ce sont surtout des IgA2. → La production d'IgA journalière est supérieure à tout les autres production d'Ig. Transcytose : - les plasmocytes localisés dans la sous muqueuse produit des IgA dimérique qui doivent traverser la barrière épithéliale, sur laquelle il y a des récepteurs spécifiques des Ig polymériques (à la surface basale) → internalisation du complexe Rc + IgA pour qu'il y ait transport du complexe vers la face apicale. Il y aura alors clivage du récepteur (dont un bout va rester = pièce sécrétoire). - La pièce sécrétoire va permettre de masquer les sites sensibles (clivage par des protéases) de l'IgA = protège l'IgA de la dégradation.  </td></tr> <tr> <td> IgE → 1 d. variable → 4 d. constant </td><td> → 0,02% des Ig sériques totales, concentrations sériques très faibles On les retrouve dans la peau et les poumons, jouent un rôle important dans les phénomènes allergiques, les réaction hypersensibilité de types 1 (rhume de foin, asthme, choc anaphylactique) Rôle dans la défense anti-parasitaire : - Le Rc du Fc des IgE est à la surface des mastocytes et basophiles, et des cellules impliquées dans l'allergie. - Quand l'IgE se fixe sur ce Rc spécifique → dégranulation de ces cellules et libération de médiateurs toxiques pour le parasite et de médiateurs de l'allergie. </td></tr> <tr> <td> IgD 1 d. variable et 3 d. constants. </td><td> → 0,2% des Ig totales, PM= 184 kD → Les IgD et IgM sont les Ig membranaires essentielles exprimée par les LB matures Elles ont une région charnière très flexible qui leur permet de reconnaître des Ag assez éloignés les uns des autres. </td></tr> </table>	IgG 1 d.variable et 3 d. constant	Classe la plus abondante du sérum (75 à 90 % des Ig)PM = 150 kD → 2 chaînes lourdes γ → 1 chaîne légère κ ou λ 4 sous-classes IgG1>IgG2>IgG3>IgG4 Certaines passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle dans la protection du fœtus Activation du complément : essentiellement la 1 et la 2 Les 1 et 3 vont pouvoir se lier aux phagocytes grâce à l'existence d'un Rc pour le domaine Fc = FcR (→ L'Ac joue le rôle de pont entre l'Ag et la cellule phagocytaire).	IgM 1 d. variables et 4 d.constants.	Pentamérique → 5 à 10% des Ig sériques, PM = 180 kD → La chaîne J (« joining ») est produite par le plasmocyte au moment de la synthèse de l'IgM - Exprimée sous forme membranaire monomérique à la surface des LB pour former le BCR Sécrétée par plasmocytes sous forme pentamérique (monomères liés par des ponts disulfures qui lient les COOH-t. → Les 10 sites de liaison sont à la périphérie → faible affinité pour l'Ag, mais grande avidité) L'IgM est la première Ig produite lors qu'une infection, elle représente la réponse primaire, mais après restimulation (réponse secondaire), la synthèse d'IgG sera plus rapide 	IgA → 1 d. variable → 3 d. constant	→ 10% des Ig totales, mais classe prédominante des sécrétions externes → Sous forme de monomère ou de dimère (monomère prédominant) - Les deux monomères sont liés par une chaîne J + une pièce sécrétoire → Deux classes : IgA1 et IgA2. Les IgA sécrétoires : Rôle clé : fonction effectrice à la surface des muqueuses aux sites d'entrée des pathogènes. La liaisons de ces Ac aux Ag empêchent la colonisation des muqueuses par les pathogènes (lait maternel en a pour protéger le nouveau né) Elle sont essentiellement polymériques (dimériques (ou tétramères)) Ce sont surtout des IgA2. → La production d'IgA journalière est supérieure à tout les autres production d'Ig. Transcytose : - les plasmocytes localisés dans la sous muqueuse produit des IgA dimérique qui doivent traverser la barrière épithéliale, sur laquelle il y a des récepteurs spécifiques des Ig polymériques (à la surface basale) → internalisation du complexe Rc + IgA pour qu'il y ait transport du complexe vers la face apicale. Il y aura alors clivage du récepteur (dont un bout va rester = pièce sécrétoire). - La pièce sécrétoire va permettre de masquer les sites sensibles (clivage par des protéases) de l'IgA = protège l'IgA de la dégradation. 	IgE → 1 d. variable → 4 d. constant	→ 0,02% des Ig sériques totales, concentrations sériques très faibles On les retrouve dans la peau et les poumons, jouent un rôle important dans les phénomènes allergiques, les réaction hypersensibilité de types 1 (rhume de foin, asthme, choc anaphylactique) Rôle dans la défense anti-parasitaire : - Le Rc du Fc des IgE est à la surface des mastocytes et basophiles, et des cellules impliquées dans l'allergie. - Quand l'IgE se fixe sur ce Rc spécifique → dégranulation de ces cellules et libération de médiateurs toxiques pour le parasite et de médiateurs de l'allergie.	IgD 1 d. variable et 3 d. constants.	→ 0,2% des Ig totales, PM= 184 kD → Les IgD et IgM sont les Ig membranaires essentielles exprimée par les LB matures Elles ont une région charnière très flexible qui leur permet de reconnaître des Ag assez éloignés les uns des autres.
IgG 1 d.variable et 3 d. constant	Classe la plus abondante du sérum (75 à 90 % des Ig)PM = 150 kD → 2 chaînes lourdes γ → 1 chaîne légère κ ou λ 4 sous-classes IgG1>IgG2>IgG3>IgG4 Certaines passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle dans la protection du fœtus Activation du complément : essentiellement la 1 et la 2 Les 1 et 3 vont pouvoir se lier aux phagocytes grâce à l'existence d'un Rc pour le domaine Fc = FcR (→ L'Ac joue le rôle de pont entre l'Ag et la cellule phagocytaire).										
IgM 1 d. variables et 4 d.constants.	Pentamérique → 5 à 10% des Ig sériques, PM = 180 kD → La chaîne J (« joining ») est produite par le plasmocyte au moment de la synthèse de l'IgM - Exprimée sous forme membranaire monomérique à la surface des LB pour former le BCR Sécrétée par plasmocytes sous forme pentamérique (monomères liés par des ponts disulfures qui lient les COOH-t. → Les 10 sites de liaison sont à la périphérie → faible affinité pour l'Ag, mais grande avidité) L'IgM est la première Ig produite lors qu'une infection, elle représente la réponse primaire, mais après restimulation (réponse secondaire), la synthèse d'IgG sera plus rapide 										
IgA → 1 d. variable → 3 d. constant	→ 10% des Ig totales, mais classe prédominante des sécrétions externes → Sous forme de monomère ou de dimère (monomère prédominant) - Les deux monomères sont liés par une chaîne J + une pièce sécrétoire → Deux classes : IgA1 et IgA2. Les IgA sécrétoires : Rôle clé : fonction effectrice à la surface des muqueuses aux sites d'entrée des pathogènes. La liaisons de ces Ac aux Ag empêchent la colonisation des muqueuses par les pathogènes (lait maternel en a pour protéger le nouveau né) Elle sont essentiellement polymériques (dimériques (ou tétramères)) Ce sont surtout des IgA2. → La production d'IgA journalière est supérieure à tout les autres production d'Ig. Transcytose : - les plasmocytes localisés dans la sous muqueuse produit des IgA dimérique qui doivent traverser la barrière épithéliale, sur laquelle il y a des récepteurs spécifiques des Ig polymériques (à la surface basale) → internalisation du complexe Rc + IgA pour qu'il y ait transport du complexe vers la face apicale. Il y aura alors clivage du récepteur (dont un bout va rester = pièce sécrétoire). - La pièce sécrétoire va permettre de masquer les sites sensibles (clivage par des protéases) de l'IgA = protège l'IgA de la dégradation. 										
IgE → 1 d. variable → 4 d. constant	→ 0,02% des Ig sériques totales, concentrations sériques très faibles On les retrouve dans la peau et les poumons, jouent un rôle important dans les phénomènes allergiques, les réaction hypersensibilité de types 1 (rhume de foin, asthme, choc anaphylactique) Rôle dans la défense anti-parasitaire : - Le Rc du Fc des IgE est à la surface des mastocytes et basophiles, et des cellules impliquées dans l'allergie. - Quand l'IgE se fixe sur ce Rc spécifique → dégranulation de ces cellules et libération de médiateurs toxiques pour le parasite et de médiateurs de l'allergie.										
IgD 1 d. variable et 3 d. constants.	→ 0,2% des Ig totales, PM= 184 kD → Les IgD et IgM sont les Ig membranaires essentielles exprimée par les LB matures Elles ont une région charnière très flexible qui leur permet de reconnaître des Ag assez éloignés les uns des autres.										

3- GÉNÉTIQUE DES IMMUNOGLOBULINES

1- Introduction : C'est lors de la maturation du LB, qu'il y a acquisition du répertoire de diversité des Ig

2- Caractéristiques générales de la maturation des Lymphocytes B

La moelle osseuse est la siège de la différenciation des LB. La CSH donne un progéniteur lymphoïde qui donne la lignée B.

Trois grande étapes :

1. **Développement des cellules B matures** : immunocompétentes naïves, ce qui s'accompagne d'une séquence ordonnée de réarrangements des gènes de Ig en l'absence d'Ag (elle est donc intra-médullaire)
2. **Diabase, puis activation des B mature** après activation avec l'Ag (phase dépendante de l'Ag)
3. **Différenciation en plasmocytes ou en cellules B mémoires**

1- la Maturation précoce :

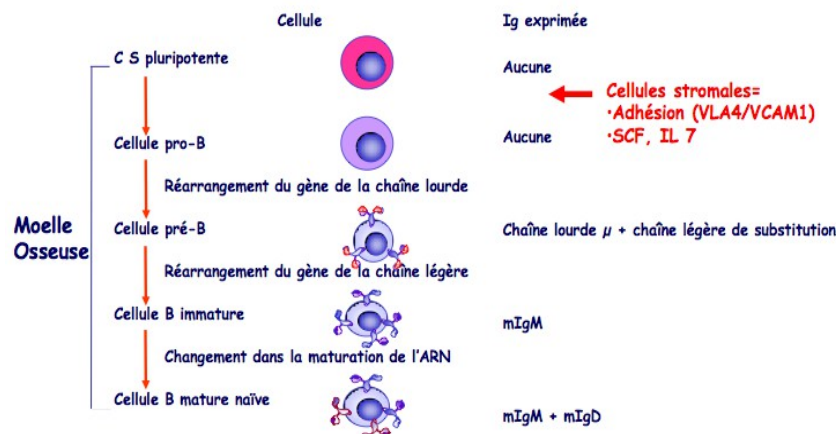
La CS pluripotente va se différencier en cellule(s) **Pro-B**, qui est un progéniteur qui va **acquérir des marqueurs de surface** (CD45RA, CD19 et **c-kit** : Rc à un facteur de croissance produit par la MO)

→ permet aux cellules immatures de **recevoir des signaux de maturation à partir des cellules stromales** : la cytokine clé est la **SCF**

→ Dans ces stades de différenciation, les cellules ont besoin d'un contact direct (par l'intermédiaire de **molécules d'adhésion**) avec les cellules stromales de leur niche hématopoïétique, et vont proliférer au contact des cellules stromales.

Maturation :

- Au stade Pro-B → réarrangement du gène de la **chaîne lourde μ** → conduit au stade **Pré B**, qui va exprimer un Récepteur appelé **pré-BCR** (composé de la chaîne lourde μ + une chaîne légère de substitution)
- A la fin du réarrangement de la chaîne lourde, la cellule est classée comme cellule pré-B
- La poursuite du développement d'une cellule pré-B en une **cellules B immature** nécessite un réarrangement du gène de **chaîne légère**.
→ il y aura une mIgM (exprime un vrai **BCR**).
- Pour pouvoir s'appeler **cellule B mature** elle va devoir changer la maturation de son ARN est exprimer une **mIgD**
→ elle a donc mIgM + mIgD. (m pour membrane)



Tous les jours les LB mature sortent de la MO, il y aura stimulation et rencontre par un Ag spécifique. Ce LB activé va pouvoir poursuivre la deuxième phase de maturation qui a lieu dans les ganglions (→ différenciation en plasmocytes producteur d'une grande quantité d'Ac et Lymphocytes mémoires).

C'est en périphérie qu'il y aura **commutation (changement) de classe** : le LB, **en fonction de son environnement (cytokines par ex) il va s'orienter vers la production des IgG, IgA, IgE**. En fonction du pathogène, du type de l'infection, il va y avoir un certain environnement cytokines qui va orienter la différenciation vers telle ou telle synthèse

2- Recombinaison et expression des gènes codant les Rc des antigènes

Il y a 90% de perte de cellules qui ne se réarrangent pas correctement → sélection d'un répertoire efficace : étapes de sélection négative et de délétion clonale.

Il y a **3 étapes critiques de contrôle** :

- Lorsque le pool de c. arrive au stade Pré-B : **si pas d'expression du pré-BCR** → mort cellulaire.
- Ensuite au niveau de la c. B immature, **il doit y avoir expression d'un Rc complet à L'Ag** → sinon mort cellulaire.
- Si il y a une **reconnaissance forte de l'Ag du soi** → mort cellulaire.
- L'objectif final est d'avoir un LB mature qui exprime un répertoire diversifié.
= **qu'il reconnaisse des Ag étrangers mais pas des Ag du soi.**

3- Processus de sélection modelant le répertoire des Lymphocytes.

Lorsque le BCR est exprimé, il va y avoir présentation des Ag du soi au LB dans la MO, mais pas immédiatement délétion : la cellule qui est auto réactive va d'abord tenter d'aller corriger son réarrangement de la chaîne légère déjà réarrangée → expression d'une IgM éditée → nouvelle spécificité non auroréactive = **phénomène de « editing »**

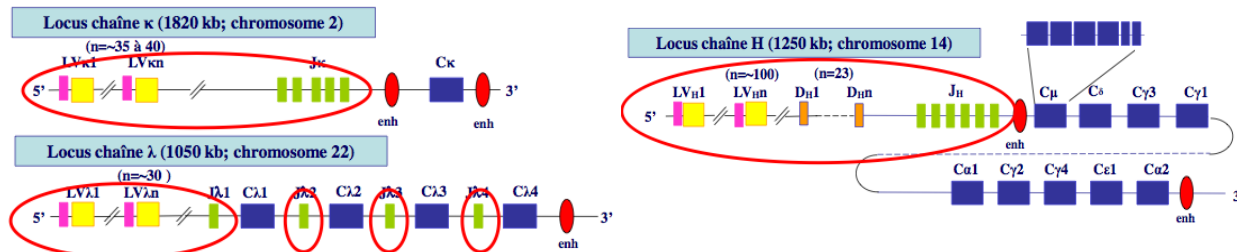
3- Organisation multigénique des gènes des Ig

Pour les chaînes légères

- Pour les chaînes kappa : il y a un certain nombre de gènes V variables (une trentaine) et un ensemble de petits gènes J (régions constante)
- Pour les chaînes lambda : gènes V, gènes J, et des gènes qui codent pour le segment constant lambda.
- Les gènes J sont intercalés entre les gènes qui codent pour la partie constante.

Pour les chaîne lourde : plus complexe :

- On va retrouver des segment VH, des segments géniques J (joining) et on va trouver un ensemble de segments D (diversité) qu'on ne retrouve pas dans les gènes des chaînes légères. A côté on va trouver les différents gènes qui codent pour les régions constantes de la chaîne lourde CH (on retrouve les domaines constant approprié du bon isotype).

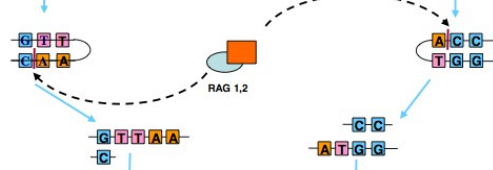
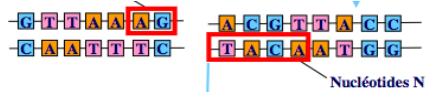


Ce sont les seuls gènes qui se réarrangent chez les vertébrés.

- Une fois que les réarrangement de la partie variable se produisent chez un LB, ce clone B exprimera le même récepteur à l'Ag tout au long de sa maturation.
- Les gènes de la région Variable des chaînes H se réarrangent en premier, puis les régions variables des chaînes légères kappa et lambda.
- N'importe quel VDJ, peut se réarranger avec n'importe quel autre V, D, J

4- Génération de la diversité du répertoire des Ig dans la MO

1- Réarrangement des gènes de la région variables des chaînes lourdes H.	ADN de la chaîne lourde → avec les V, les D, et les J → Sélection d'un D et d'un J qui vont se mettre à côté, puis sélection d'un segment V qui viens s'associer au bloc DJ. → Au niveau de l'ADN réarrangé, il y a la séquence leader, + le bloc VDJ + intron + autres gènes J qui n'ont pas été sélectionnés → formation de l'ARN transcrit primaire → on se débarrasse de tout les gènes qui n'ont pas été sélectionnés, puis transcription pour aboutir à l'ARNm final avec sélection de la région constante, élimination des introns. *Séquences signal de recombinaison : séquence conservées, qu'on appelle RSS (recombination signal segments). Elles flanquent chacun des segments VDJ de la lignée germinale → on va trouver une RSS à l'ext 3' de chaque segment V, à l'ext 5' de chaque segment J, et des deux cotés des segments D. → Ces séquences se comportent en signaux pour le processus de réarrangement, le complexe enzymatique va les reconnaître. Ce sont des heptamères, avec un peu plus loin un nonamère et au centre il y a une région composée de nucléotides indifférents (12 ou 23 paires de bases → correspondent à 1 ou 2 tour de l'hélice d'ADN). Il y a donc des RSS à 2 tours et des RSS à un tour. *Jonction enzymatique des segments géniques : Les enzymes doivent reconnaître les RSS et couper à cet endroit la jonction entre RSS et séquence codante. L'association se fait exactement au niveau de la jonction entre RSS et séquence codante, elle est catalysée par des enzymes appelées « recombinaise V(D)J » = RAG-1 et RAG-2 (deux gènes activateurs de la recombinaison), elles agissent en synergie pour induire la coupure entre RSS et séquence codante. (si défaut de RAG-1 ou RAG-2 l'ensemble ne fonctionne pas). Le règle dite des 1 tour 2 tour fait que les séquence signal qui ont 2 tour ne peuvent se joindre qu'aux RSS à 1 tour • assure qu'un segment V se joindra uniquement à un segment J et non pas à un autre segment V • assure que les segment VH, DH et JH se joindront dans un ordre correct • les segments de même type ne doivent pas se joindre entre eux. *Déficit des réarrangements des gènes des Ig : Il existe des déficits enzymatiques très graves qui font que les patients ne pourront pas réarranger les gènes des Ig → plus de production d'Ig → pas de lymphocytes B. C'est le même processus pour le répertoire des LT → pas de diversité du TCR Ce patient va présenter un déficit immunitaire = déficit immunitaire combiné sévère (SCID), il n'a ni LB ni LT Chez certaines souris SCID, il va y avoir coupure, mais il n'y aura plus d'association entre les segments *Exclusion allélique : Le LB est diploïde ; avec des chromosomes maternels, et paternels • La sélection de l'allèle kappa maternel inhibe le réarrangement le l'allèle kappa paternel (par ex) • → cette exclusion assure que les LB fonctionnels ne contiendront jamais plus d'une seule unité VDJ (chaîne lourde), ou VJ (pour la chaîne légère). • Ceci est essentiel pour la spécificité antigénique du LB. En effet, l'expression simultanée des 2 allèles rendrais le LB multispécifique. Ce phénomène d'exclusion allélique implique que lorsqu'un réarrangement productif a eu lieu, la machinerie de recombinaison est arrêtée
--	--

2- Procédés de diversification des Anticorps (5)	*Diversité combinatoire = segment génique multiples et diversité des combinaisons possibles: - la chaîne lourde 100 V différent, 27 D différent, 6 J différents - la chaîne légère → κ (30 V différent, 5 J différent), λ (30V différent, 4 J différents) La contribution des segments géniques multiples est augmenté par le réarrangement au hasard de ces segments !!
Diversité combinatoire Flexibilité jonctionnelle Addition de nucléotides P Addition de nucléotides N Association des chaînes lourdes et des chaînes légères	* Flexibilité jonctionnelle - Après la coupure par RAG-1 + RAG-2, il va y avoir formation d'une épingle à cheveu. <i>Ces coupure du DNA double brin précisément à la jonction RSS-</i> - Il y a une imprécision du processus de jonction qui aide à créer la diversité des Ac : introduction d'une coupure par une endonucléase qui supprime au hasard certains nucléotides au niveau des jonctions → création de diverses combinaisons qui codent des aa alternatifs à chaque jonction codante → augmentation de la diversité des Ac. Réarrangement productif : les segments géniques sont joints en phase, le cadre de lecture est maintenu, l'unité VJ ou VDJ résultante peut être traduite dans sa totalité, ce qui donne un anticorps complet. Réarrangement non productif : Autre conséquence de l'imprécision de la jonction: les segments géniques peuvent ne pas être tous joints en phase. Le triplet du cadre de lecture pour la traduction n'est alors pas préservé. L'unité VJ ou VDJ résultante contiendra de nombreux codons stop qui interrompent la traduction. → pas de production d'Ig fonctionnels = réarrangement non productif → lorsqu'un qu'un allèle se réarrange de manière non productive, la cellule B a encore la possibilité de réarranger l'autre allèle de façon productive, et si c'est toujours mal réarrangé, la cellule B va mourir par apoptose → 8% des pré -B parviennent à maturité et quittent la moelle osseuse sous forme de cellules B mature immunocompétentes. → Flexibilité jonctionnelle et CDR3 : CDR3 est localisé à cheval sur un bout de D, V, et J → d'où sa très grande variabilité. 
	*Addition de nucléotides P : - Avant de liger, il va y avoir ajout de nucléotides qui vont combler le trou, par l'intervention d'un ADN polymérase → passage de simple brin à double brin. - Après clivage initial du DNA simple brin à la jonction d'un segment génique de région variable et de la séquence signal attachée, les nucléotides situés à l'extrémité de la séquence se retournent pour former une épingle à cheveux. Cette épingle à cheveux est ensuite clivée au niveau d'une position qui laisse un court brin simple à l'extrémité de la séquence codante - L'addition de P de nucléotides complémentaires va créer une séquence palindromique (P) dans la jonction codante. <u>La variation de la position au niveau de laquelle l'épingle à cheveu est coupée, conduit à une variation dans la séquence de la jonction codante.</u> - La coupure se fait, l'épingle se retourne, le nombre de nucléotides à ajouter est variable car la coupure se fait au hasard 
	*Addition de nucléotides N : - Lors du processus de jonction V-D-J il y a ajout par une enzyme qui s'appelle la TDT (désoxynucléotyl transférase terminal) → jusqu'à 15 nucléotides N peuvent être ajoutés - Une chaîne lourde complète en réalité est VNDNJ - La diversité supplémentaire ajoutée est donc très grande, car les séquences N sont constituées totalement au hasard - Cette diversité a lieu entre V-D-J → elle est donc localisée au niveau de CDR3 
	*Association des chaînes lourdes et des chaînes légères

5- Diversification du répertoire des Ac après rencontre avec l'Ag : Hypermutation somatique

→ Dans les **centres germinatifs des ganglions**, après activation par l'Ag

→ **Introduction de mutations ponctuelles dans les régions variables** (celui qui avait été réarrangé)

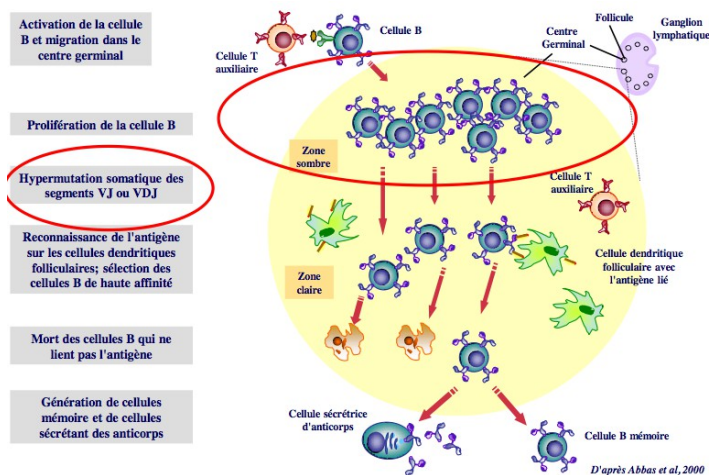
→ Génération de LB dotés d'une très haute affinité pour l'Ag

Il existe une diversité supplémentaire qui est créée dans le gène réarrangé d'une région variable, par un processus appelé hypermutation somatique.

- En conséquence **des nucléotides des unités VJ ou VDJ sont remplacées par d'autres, ce qui modifie potentiellement la spécificité** des Ig codées : il est là essentiellement pour **augmenter l'affinité** des Ig pour l'Ag. Ce processus s'effectue uniquement dans les **centres germinatifs** des ganglions, ces structures se forment dans la semaine suivant l'immunisation par l'Ag
- formation des follicules dans le ganglion, qui activent une réponse des LB
- l'hypermutation somatique se produit 100 000 mille fois plus vite que la vitesse de mutation spontanée (1 mutation est introduite toutes les 1 ou 2 division cellulaire)

Bien que les hypermutations somatiques se fassent **tout au long du segment VJ ou du segment VDJ, elles sont groupées dans les CDR des séquences VH ou des VL**. Ce groupement reflète le rôle de l'antigène dans la sélection des cellules B possédant les récepteurs de l'affinité la plus grande au cours de la maturation de l'affinité

Les CDR étant directement impliquées dans la reconnaissance de l'antigène, une mutation au sein de ces dernières est plus à même d'influencer l'affinité globale pour l'antigène



Zone paracorticale : zone préférentielle des LT

Cortex (zone B) où on trouve des follicules primaires et secondaires. C'est dans le follicule secondaire qu'on retrouve les centres germinatifs.

- **Centre germinatif** :
 - **prolifération des LB** (aidée par Th4 helper)
 - au cours de laquelle : **hypermutation somatique, et expression d'autres IgM**, qui vont passer au scanner (cellules dendritiques folliculaires avec l'Ag lié).
 - si l'affinité est forte → on garde, sinon apoptose.
 - = **maturation de l'affinité**, puis sélection des LB qui expriment le BCR le plus spécifique pour l'Ag.
 - C'est ce LB qui va générer des plasmocytes sécréteurs d'Ac et des LB mémoire.

6- Expression des gènes de Ig : épissage différentiel de L'ARN des transcrits primaires des chaînes lourdes

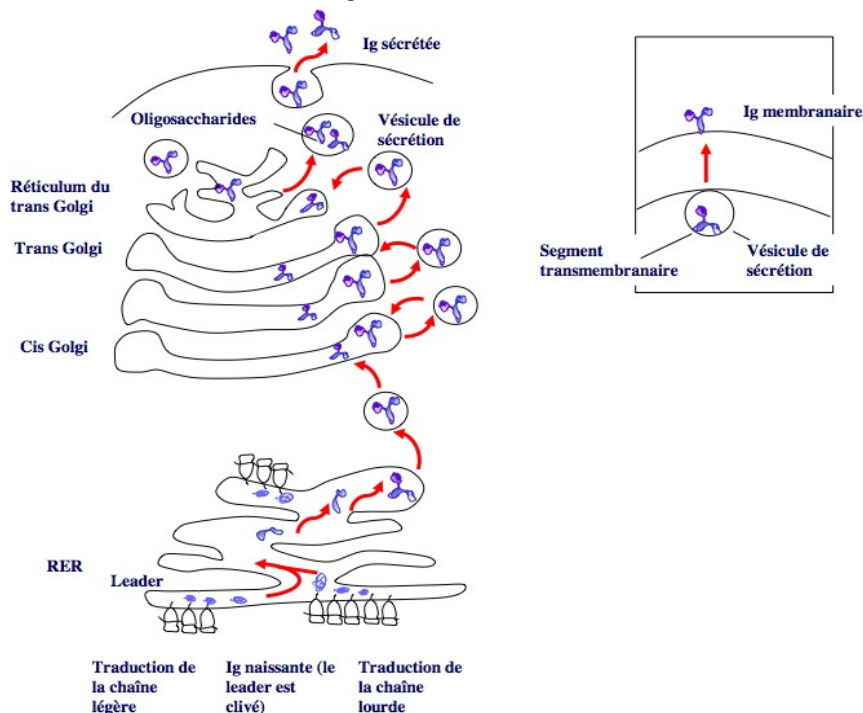
Les segments géniques constants des chaînes lourdes sont organisés en exons codants (Cμ, Cδ) et introns non codant.

Chaque exon correspond à un domaine de la région constante ou à la région charnière de la chaîne lourde. Les sites d'épissages localisés au niveau des frontières intron-exon, au sein du transcrit primaire, vont signaler la position au niveau duquel l'épissage s'effectue. Et la maturation du transcrit primaire vers l'ARNm dans le noyau élimine chacune des séquences intercalaires pour donner l'ARNm final (qui sera exporté vers les ribosomes pour être traduit)

Sur le LB mature, il y a 2 Ig : mIgM et mIgD (de membrane), du au **mécanisme d'épissage alternatif des transcrits primaires des chaînes lourdes** peut donner les ARNm différents, ce qui explique :

- l'expression simultanée de l'IgM et de l'IgD par une seule cellule B
- et également la production de forme sécrétée et de formes membranaires d'une Ig particulière → si l'Ig doit être membranaire incorporation d'une séquence qui code pour un domaine transmembranaire et une séquence qui va coder pour le dom intracytoplasmique.

7- Synthèse, assemblage, et sécrétion des chaînes des Immunoglobulines



4- COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ (CMH)

1- Introduction :

Toutes les espèces mammifères ont un groupe de gènes étroitement liés dont les produits jouent un rôle dans la reconnaissance intercellulaire et dans la discrimination entre le soi et le non soi

CMH = C'est un ensemble de locus multiples qui jouent des rôles essentiels pour déterminer si un tissu transplanté doit être accepté comme faisant partie du soi (histocompatibilité) ou rejeté parce qu'étranger (histo-incompatibilité)

C'est dans la phase de reconnaissance que le CMH joue son rôle.

- **Le LT auxiliaire** exprime un TCR (spécifique de l'Ag), le CMH (de la **cellule présentatrice**) va présenter le peptide au LT → s'il est spécifique il sera reconnu, sinon non.
- **Le LT cytotoxique** exprime un TCR (spécifique ou pas d'un Ag), la **cellule cible infectée** va exprimer des molécules du CMH va présenter un peptide viral au LT cytotoxique. S'il le reconnaît → élimination.

CMH et réponse immune : Les molécules du CMH sont des **protéines membranaires exprimé par les CPA** (présentent des Ag peptidiques afin qu'il soient reconnus par les LT). Les molécules du CMH se comportent comme des structure présentatrice d'Ag, le groupe particulier de CMH exprimé par un individu influence le répertoire des Ag auxquelles les T4h et T4c de cet individu peuvent répondre → Il détermine la réponse d'un individu aux infections (impliqué dans la sensibilité)

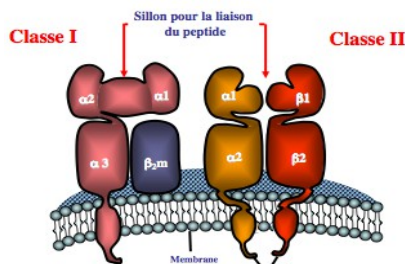
- Le LT exprime le TRC,
- la CPA exprime le CMH, dans lequel il y a un peptide antigénique spécifique au TCR.
- Le TCR reconnaît le peptide mais également la molécule de CMH → c'est un complexe TCR-peptide-CMH

2- Découverte du CMH et de son rôle dans la réponse immune

Découverte du CMH chez le souris	CMH découvert chez la souris par des expérience de greffes. • Une souris a qui donne de la peau à une souris a → pas de rejet • Une souris a qui donne de la peau à une souris b → rejet : pas de prise de greffe. → Le CMH contrôle le rejet de Greffe
Propriétés des gènes du CMH	Il y a différents loci : • région du CMH de classe I avec les gènes majeur A, B, C → 1 grande chaîne qui pénètre la mb + petite chaîne • région du CMH de classe II avec des gènes DP, DQ, DR → 2 chaînes α et β

3- Structure des molécules du CMH

Structure des molécules de classe I : CMHI	• Une chaîne α transmembranaire (glycoprotéine) codée par les gènes A, B, ou C du CMH → organisée en 3 domaines externes $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, → associée de façon non covalente à une petite molécule de $\beta 2m$ ($\beta 2$ microglobuline) • $\beta 2m$ est nécessaire à l'expression des molécules de classe I, et structurellement semblable au domaine $\alpha 3$ → $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont appelés domaines distaux et constituent la poche du peptide antigénique (avec 8 brins β antiparallèles traversés par 2 hélices α hélicoïdales). La cavité de liaison est à la face supérieure du CMHI → $\alpha 3$ et $\beta 2m$ sont proximaux (proches de la membrane) = structure caractéristique du repliement immunoglobulinique, ce qui classe les molécules de classe I du CMH comme membres de la superfamille des Igs. $\beta 2m$ et α en train de se replier → forme un dimère métastable vide qui est stabilisé par la liaison d'un peptide approprié pour former la structure native trimérique de la molécule de classe I (constituée de la chaîne α de la classe I, de la $\beta 2m$ et d'un peptide). Ce complexe moléculaire complet est finalement transporté vers la surface de la cellule. Le peptide est inséré au moment de la constitution du CMH → complexe stable CMHI présente le peptide à un TCR qui va reconnaître le peptide et intervention d'un co-récepteur CD8 (pour CMHI) qui va augmenter la sensibilité des LT pour le complexe CMHI + peptide antigénique. Le CD8 a une point de contact au niveau du domaine $\alpha 3$ de CMHI
Structure des molécules Classe II : CMHII	• Gènes DP, DQ, DR • 1 chaînes α et 1 chaîne β - $\alpha 1$ et $\beta 1$ → domaines distaux qui forment la poche de liaison au peptide - $\alpha 2$ et $\beta 2$ → domaines proximaux qui possèdent une structure caractéristique du repliement immunoglobulinique ce qui classe les molécules de classe II du CMH comme membres de la superfamille des Igs. → Cavité constituée d'un plancher de 8 brins β antiparallèles et de coté formés d'hélice α = cavités se ressemblent. Le co-récepteur CD4 se lie au niveau du domaine $\beta 2$ ce qui augmente la sensibilité de la reconnaissance.

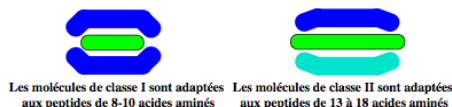


4- Liaison des peptides au molécules du CMH

Caractéristiques des interactions peptide-CMH :

- **Les CMH I sont adaptés aux peptides de 8 à 10 aa** (préférence pour les 9aa : affinité 100-1000 fois plus grande)
→ la **poche de liaison est fermée-bloquée** aux extrémités : le peptide est enfoui dans la cavité
- **Les CMH II sont adaptés aux peptide de 13 à 18 aa**
→ le peptide est long, et est **libre aux extrémités**

Similitude de structure de la cavité de liaison = caractéristique commune de liaison : les ligands peptidiques sont maintenus dans une conformation largement étirée qui occupe la longueur de la cavité.



Contrainte : notion de résidu d'ancrage

Le peptide rentre en contact intime avec les aa de la poche du CMH : il y a des points de contact intimes = **résidus d'ancrage** :

- **Classe I** : résidus **2 et 3 de l'extrémité Nter** du peptide, et le **résidu 9 de l'extrémité Cter** (très souvent un aa **hydrophobe**)
→ enfoui dans la cavité et maintiennent fermement le peptide en place.
→ le centre du peptide n'établit pas de contact significatif avec le centre de la cavité (arc)
→ lui donne de la souplesse pour qu'on puisse avoir des peptides plus long ou court, et permet aux aa centraux d'être variables.
- **Classe II** : les résidus d'ancrage sont situés au niveau d'une séquence centrale « le corps central » qui va déterminer la capacité du peptide à se lier à une molécule de classe II donnée.

5- Organisation génomique du CMH

CMHI	Chez l'homme la région de la classe I du CMH est longue (20 gènes) • classique : HLA -A, B, et -C • non classiques : avec les locus E, F, G, H, I, X et une famille de gènes MIC (de MIC-A à MIC-E), → certains des gènes non classiques ne codent pas pour une protéine → d'autre codent pour des produits semblables à la classe I qui ont des fonctions hautement spécialisées
CMHII	Pour chaque molécule de classe I, un gène pour α , 1 gène pour β → chacun des gènes β et α ont des gènes multiples (plus de possibilité) • classique : DP, DQ, DR • non classiques : - DM, (→ chargement des peptides sur les mol. de CMH), DN, DO. Intervention de HLA DM et DO lors de l'apprêtement - Gènes LMP2 et LMP7 codent des sous-unité particulières du protéasome (vont intervenir lors la dégradation cytoplasmique des protéines endogènes en peptides) puis* - * Gènes TAP1 et TAP2 qui codent les sous-unités transportant les peptides du cytoplasme vers le RE (réticulum endoplasmique)
Classe III	C'est une collection hétérogène de gènes qui vont coder des composant du complément : • 2 hydroxylases de stéroïdes, • 2 protéines du choc thermiques • 2 cytokines (TNF-α et TNF-β)

6- Expression des molécules du CMH

Distribution cellulaire des molécules du CMH	CMH I (toutes les c. de l'org) : Exprimées sur toutes les cellules nucléées , et la plupart des cellules somatiques, mais leur taux d'expression diffère selon le type cellulaire - taux le plus élevé sur les lymphocytes). - taux très faibles sur les hépatocytes, c. musculaire, fibroblastes, → c'est ce qui explique les succès des greffes - quelques types cellulaires comme les neurones semblent être dépourvus de CMH I. CMH II : Exprimée que sur les CPA (macrophages, c. dendritiques, c. B)
Variantes alléliques de molécules du CMH (notions de polymorphisme)	Chaque cellule exprime un CMH A, B, et C et possibilité d'exprimer deux gènes de chaque différents (maternels et paternels) → 6 molécules différentes en tout. Chaque type de molécule de classe I (A,B,C) va exister sous différents types d'allèles = variants alléliques. Ex : • Grand nombre de variants alléliques a pour chaque gènes A (d'un individu à l'autre, variation dans ces différents gènes → les individus diffèrent entre eux). • Chaque variant allélique a la capacité de fixer dans son sillon un groupe distinct de peptides antigéniques. • Chaque cellule nucléée est capable d'exprimer une centaine de copies de chaque molécule de classe I → diversité qui explique la capacité d'une cellule à présenter toute une famille de peptides différents (aa identiques ou semblables tout le long du peptide) - Chez la classe I : ce seront les résidus d'ancrage qui définiront la capacité de liaison à une molécule de CMH donnée. Les chaînes latérales s'insèrent dans la cavité de liaison, et ces poches sont bordées par des aa polymorphiques → l'identité de ces résidus détermine l'identité des résidus d'ancrage du peptide qui peuvent entrer en interaction avec la molécule du CMH.
Complémentarité entre les aa polymorphes de la poche et les peptides capable de se fixer dans cette poche. Comme ils sont différents, la capacité à présenter ces antigènes est différente.	Entre les individus l'expression des variants alléliques va différer, or, 1 variant allélique et 1 séquence donnée, a des résidus d'aa dans sa poche (site de liaison) capables de fixer un certain type de peptides antigéniques (différents chez individus : ne fixent pas les mêmes types de peptides antigéniques → certains individus sont capables de mieux répondre à certaines infections que d'autres → en partie déterminé par le patrimoine génétique (cad la composition des gènes du CMH I de l'individu). C'est ce qu'on observe au niveau des différentes ethnies (certaines sont plus sensibles à certaines infections que d'autres)

Le CMH rend compte de la capacité à répondre aux agressions en fonction de son polymorphisme

La limite : ce qui fait qu'on est capable de répondre à une énorme diversité de challenges antigéniques, c'est qu'une cellule est capable d'exprimer différents variants alléliques → grande offre de présentation antigénique à la surface de la cellule.

5- DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES T. DANS LE THYMUS

1- INTRODUCTION

Différenciation et maturation dans le thymus qui va fournir le microenvironnement et les signaux nécessaires au développement.

Les LT produits sont éduqués dans le thymus pour **reconnaître les Ag restreints au CMH mais seront tolérants aux peptides tissulaires du soi.**

→ Les LT produits dans le thymus doivent être éduqués pour répondre à une présentation qui se fait par un CMH du soi

2- HISTOLOGIE DU THYMUS

Sur une coupe il est constitué de **lobules séparés par des travées conjonctives**. Dans ces lobules (parenchyme) il y a 2 zones (cortex périphérique et la médulla centrale). C'est un Organe lymphoépithélial.

Organisation des cellules (Cf p.4) :

- Les cellules épithéliales forment un réseau qui est plus lâche au niveau du cortex qu'au niveau de la médulla
- dans le cortex les espaces sont occupés par les thymocytes en voie de développement
- Dans la médulla, les thymocytes continuent leur différenciation, on trouve des macrophages, et c. dendritiques.

3- RÔLE DU THYMUS

→ Produire tout au long de la vie des lymphocytes T réactifs vis à vis des antigènes étrangers et tolérants pour les pour les auto-antigènes.

Grâce à un dialogue entre les cellules épithéliales thymiques et les thymocytes : cross-talk cellules épithéliales/thymocytes

Deux types de LT :

- **LT $\alpha\beta$** majoritaire en périphérie (90% des T périphériques)
 - TCD4+ (helper ou auxiliaire)
 - TCD8+ : T cytotoxiques
- **LT $\gamma\delta$ (5 %)** : CD3+ et jouent un rôle dans la **défense au niveau de la peau et des muqueuses**, pas de restriction au CMH, ni mémoire

4- ÉTAPES DE LA DIFFÉRENCIATION T

Colonisation du thymus → progéniteur CD4- CD8- → expression pré-TCR = stade DP → expression TCR = stade SP	Colonisé par un progéniteur lymphoïde « progéniteur lymphoïde commun » (CLP : common lymphoid progenitor) de la MO Ce progéniteur est caractérisé par CD4- et CD8- (= cellules DN, double négatives) → Dans le thymus : maturation, prolifération, réarrangement du TCR, sélection du répertoire. A ce stade DN, il va y avoir début de la recombinaison des segments géniques de la chaîne β , on va arriver à l'expression à la surface après transcription et traduction de la chaîne β → expression d'un <u>pré-TCR</u> (= chaîne β réarrangée, chaîne α de substitution = pT α , et associé au complexe CD3). L'expression de ce pré-TCR permet la prolifération puis la différenciation en cellules <u>DP</u> (double positive : 4+ et 8+). C'est au stade DP qu'il y a le réarrangement du gène de la chaîne α et l'appariement adéquat des chaînes α et β et formation d'un <u>TCR</u> , qui permet aux cellules de progresser jusqu'au stade suivant = stade <u>SP</u> (<u>simple positif 4+ OU 8+</u>) A l'arrivée les LT sont sélectionnés positivement pour leur utilité et vont pouvoir reconnaître des Ag étrangers dans le cadre de la restriction au CMH du soi et sélectionnés négativement afin d'éliminer les cellules autoréactives. En résumé : le précurseur lymphoïde arrive → stade DN, DP, puis SP qui sort du thymus (LT précoces qui vont dans la région sous-capsulaire commencer leur maturation) • La pop DN = 5% des thymocytes totaux : réarrangement des gènes β • La pop DP dans cortex = 85% des thymocytes : réarrangement des gènes α • La pop SP mature : dans la médulla.
Stade DN CD4-, CD8- c-kit = Rc SCF Rc à IL-7 CD44 puis CD25	Le stade des thymocytes précoces (4-, 8-) peut être subdivisé du stade DN1 au stade DN4. Les thymocytes sont au niveau sous-capsulaire et vont exprimer • le Rc c-kit qui est le Rc du SCF (stem cell factor) • le Rc à IL-7 qui va recevoir des signaux vitaux à ce stade (produit par c. épithéliales corticales) • expriment le CD44, puis le CD25. Au stade DN4 il y a prolifération Début de réarrangement de chaîne β (si non productif → réessai), puis arrêt d'expression de c-kit et Rc à IL-7 → β + pTα et CD3 = pré TCR qui envoie un second signal de survie : active le réarrangement de la chaîne α .
Stade DP	(CD4+ et 8+) = thymocytes intermédiaires (85%) dans le cortex. Si réarrangement β correct • exclusion allélique, puis expansion du clone • début d'expression de CD4 et CD8 • début de réarrangement de la chaîne α (chaque clone aura un réarrangement α différent : si le 1er réarrangement α pas satisfaisant, peuvent continuer à réarranger α = pas d'exclusion allélique pour α). → Vers stade thymocytes mature dans la médulla pour finir la sélection négative
Education thymique	Les LT éduqués tout au long de leur maturation : dans tout le parenchyme thymique (du cortex vers la médulla) A la fin, il n'y a que 5% des cellules produites qui vont quitter le thymus (énormément de mort cellulaire, puisqu'il y a différents points de contrôle) • sélection positive : sélection de LT <u>restreints au CMH du soi</u>, qui aboutit à la sélection des TCR $\alpha\beta$ capable de se lier au CMH du soi-peptide, les non sélectionnés vont mourir par apoptose • sélection négative : élimination des TCR $\alpha\beta$ de trop forte affinité pour les CMH-peptides du soi → il faut purger les cellules très auto-réactives. Tolérance centrale des LT : • Les LT sont effecteurs et régulateurs (production de LT régulateurs) • La tolérance centrale dépend de l'apprentissage des précurseurs T qui sont éduqués pour devenir dépendants du CMH du soi pour leur survie

	Point de contrôle : sélection β, au stade pré-T avec expression d'un Pré TCR → seules les cellules porteuses d'une chaîne β passent du stade DN au stade DP sélection α, (du TCR $\alpha\beta$) cellules qui doivent interagir avec le CMH I pour survivre. Il va y avoir un spectre diversifié de complexes CMH-peptide qui va être présenté au lymphocyte → nécessaire pour qu'un répertoire complet puisse se constituer. - La différenciation en 4+ ou 8+ est basée sur l'instruction de réprimer un marqueur ou l'autre pour passer au stade SP. - La sélection négative est basée sur l'affinité du TCR pour le complexe CMH-peptide, les cellules qui interagissent trop fortement avec le CMH et l'Ag dans le thymus sont éliminées. Sélection positive/négative : → La décision quant à la sélection positive ou négative est liée directement à la demi vie de liaison entre le TCR et le complexe CMH-peptide (= lié à la <u>force d'interaction</u> : si un TCR réagit avec une affinité moyenne, ce LT sera conservé, si le TCR réagit avec une très forte affinité il sera éliminé). → La sélection dépend aussi directement de l'architecture du thymus (nature différente des CPA du cortex et de la médulla), et du type d'Ag que ces cellules peuvent présenter : - Les cellules épithéliales du cortex ne présentent que des Ag endogènes, mais sont inefficaces dans la présentation des Ag exogènes (qui viendraient de la circulation) → sélection positive - Mais les CPA médullaires ont accès aux Ag circulants → sont largement responsables de la sélection négative. Il existe dans la médulla du thymus ce qu'on appelle les cellules épithéliales médullaires qui vont exprimer des peptides du soi (auto-Ag) normalement exprimé dans les organes périphériques, grâce à un gène AIRE qui va induire l'expression de protéines exprimées dans d'autres organes (ex : AIRE induit l'expression du gène de l'insuline) → joue un rôle clé dans les mécanismes de tolérance centrale - si ce gène en fonctionne pas, la sélection négative ne fonctionne pas → pathologies auto-immunes - la reconnaissance antigénique dans le thymus contribue à la génération de T régulateurs → rôle clé dans la tolérance périphérique Education thymique contre des motifs CMH-peptides du soi. Théorie de la sélection clonale : il y avait une absolue interdiction de passage en circulation des T auto-réactifs - <u>mais en réalité les réponses contre le soi et le non -soi ne sont pas fondamentalement différentes</u> Théorie du danger : un même Ag peut être perçu comme tolérogène (non dangereux) ou immunogène (dangereux) en fonction du contexte. - <u>pour éviter les pathologies auto-immunes le répertoire T auto-réactif est contrôlé en périphérie par différents mécanismes</u>
--	--

5- Répertoire des Lymphocytes T : mécanismes de réarrangement des gènes du TCR

Introduction	TCR$\alpha\beta$ = chaînes α et β + 1 domaine variable et 1 constant + une queue cytoplasmique (toujours membranaire) Les LT CD4+ reconnaissent le CMH II + peptide, et les CD8+ reconnaissent les CMH I + peptide
Familles multigéniques <i>V : variable</i> <i>D : diversité</i> <i>J : jonction</i>	Il y a 4 familles de segment génique qui codent chacun pour une chaîne du TCR : $\alpha\beta\gamma\delta$. Les gènes fonctionnels sont produits par des réarrangements : - des segment V et J pour α et γ - des segments V D J pour β et δ Le locus TCR δ est localisé entre les segment $V\alpha$ et $J\alpha$ (en plein milieu du locus α) → un réarrangement productif de chaîne α → élimine la possibilité d'un réarrangement δ → choix d'un récepteur $\alpha\beta$ Réarrangement de VJ puis VDJ, et chaque TCR réarrangé est unique ! (caractère clonal des LT)
Diversité combinatoire	β : 50V, 2D, 13J, 2C α : 70V, 61J, 1C → crée un grand nombre de recombinaisons pour les TCR (= diversité combinatoire) Les mécanismes de réarrangement : sont semblables à ceux des gènes des Ig, - il y a également des RSS (avec séquences heptamérique et nonamérique et espacement de 12 ou 23 paires de base) RSS encadrent chaque segment génique V, D, J (réarrangement des gènes TCR suivent la règle jonction 1 tour 2 tour). - Comme la cellule Pré-B il va y avoir expression de gènes activateurs de la recombinaison (RAG, qui va reconnaître les RSS, et catalyser les coupures entre la séquence codante et le RSS). A la fin après réarrangement et intro de la diversité jonctionnelle, intervention du complexe enzymatique de réparation de l'ADN.
Diversité jonctionnelle	Flexibilité jonctionnelle : Au niveau des jonctions, entre D et J des nucléotides peuvent être supprimés ou ajoutés → peut créer des réarrangement non productif (mais augmente la diversité) Ajout de nucléotides P Addition de nucléotides N (par une enzyme particulière, la TdT qui crée une diversité jonctionnelle supplémentaire)
Région hypervariables ou CDR	Les zones de jonction vont donner des régions hypervariables = CDR CDR1 et CDR2 à la jonction combinatoire des segments V CDR3 à cheval sur les différentes jonctions VDJ ou VJ Le contact du TCR via les CDR avec le complexe peptide-CMH → le TCR reconnaît le peptide dans le contexte du CMH et <u>point de contact avec le peptide et le CMH</u> - CDR1 reconnaît CMH-peptide - CDR2 reconnaît le CMH - CDR3 reconnaît le peptide
Production thymique	Diversité combinatoire + diversité jonctionnelle → 10^{15} TCR différents théoriques Mais énormément de pertes → 2.10^8 TCR sélectionnés. Le thymus involue au cours du temps et la production thymique diminue avec l'âge (très active jusqu'à 20 ans, après 40 ans : 10%).

6- LES ANTIGÈNES – RÉACTION ANTIGÈNE/ANTICORPS

I-INTRODUCTION

Antigènes Haptène Immunogènes	Antigène = toute structure qui peut être reconnue par le système immunitaire (soit BCR,TCR et immunoglobulines) et provoquant une réponse immunitaire spécifique. Haptène = petite molécule reconnue par la système immunitaire mais n'induisant pas une réponse immune - Les LT et B peuvent par contre reconnaître le complexe haptène + protéine porteuse, via leur TCR/BCR. Immunogène = antigène reconnu par le système immunitaire et provoquant une réponse immune → Immunogénicité : capacité à être reconnu comme un immunogène, donc capacité à induire une réponse immunitaire.
Épitopes Paratopes	Les Ag possèdent habituellement plusieurs déterminants antigéniques. Épitope (ou déterminant antigénique) = fraction de l'antigène qui se lie au récepteur à l'antigène (BCR/TCR) = partie de l'antigène reconnue par le système immunitaire. - Sur un même complexe on peut avoir des épitopes B et T, ils seront d'abord reconnus par ces LT puis par les Ac. Différentes structures des anticorps → diversité. Paratope (ou site antigène) : partie du récepteur à l'antigène (BCR/TCR) qui se lie à celui-ci.

II- LES ANTIGÈNES

1- Structure et diversité des antigènes :

Sur les pathogènes se sont des macromolécules qui sont reconnues.

- Protéines** (protéines, lipoprotéines, ou glycoprotéines) → antigénique et **très immunogéniques** : représentent la **majorité** des antigènes naturels et induisent une **immunité par médiation cellulaire et humorale**. On distingue les :
 - xénoantigène : structure reconnue comme distincte par des espèces différentes
 - alloantigène : structure reconnue comme distincte entre des groupes d'individus d'une même espèce.
- Polysaccharides** → 2nd plus immunogènes : entraînent surtout une **immunité humorale** (ex : polysides des groupes sanguins ..)
- Lipides et glycolipides** (au niveau des membranes cellulaires) → 3ème : provoquent surtout une **immunité par médiation cellulaire**.
- Acides nucléiques** → 4ème : molécules antigéniques, et faiblement immunogènes (il leur faut une protéine associée pour être reconnus).

2- Antigènes thymo-dépendants ou -indépendants

Thymo-dépendants = coopération LB et LT	Ces antigènes protéiques solubles → doivent être reconnus par les lymphocytes B et les lymphocytes T pour induire la bonne réponse humorale. - Reconnu par le LB sous forme native, puis internalisé et apprêté par des CPA pour le LT - l'apprêtement consiste à la dégradation de l'antigène en peptide par le CPA - puis la présentation de ces peptides aux LT CD4+ via le CMH II. La CPA peut être un macrophage par exemple. - puis reconnaissance spécifique grâce au trimère peptide/CMH II/TCR - Pour le lymphocyte B, le BCR reconnaît l'épitope de l'antigène qui lui est spécifique. → LB et LT reconnaissent donc deux épitopes différents, un qui a été dégradé pour le LT et un intact pour le LB. Ce qui compte, c'est qu'ils aient la même structure de base. Une fois que chaque lymphocyte a reconnu l'antigène de son côté, le Thelper4+ provoque l'activation du lymphocyte B, il se transforme donc en plasmocyte et produit des anticorps dirigé contre l'antigène. Dans cette voie sont impliquées des molécules de co-stimulation et des cytokines.
Thymo-indépendants = L'activation des LB se fait sans l'aide des LT	Sont généralement des grosses molécules polymérisées à épitopes répétés. Peuvent être de 2 types : - les polysaccharides (comme les LPS des bacilles de Gram positives ou négatives) - les protéines multivalentes à motifs répétés (ex : flagelline) Grâce aux motifs répétés, le LB a assez de messages pour pouvoir répondre à l'antigène sans que la stimulation via CMH soit nécessaire. Cette réponse est de type IgM, mais elle n'introduit pas de réponse anticorps secondaire amplifiée et accélérée, à savoir la production de B mémoire.
Immunogénicité d'un antigène	Finalement l'immunogénicité d'un antigène dépend surtout de deux catégories : les caractéristiques de l'antigène et les sensibilités de l'organisme. Contribution de l'antigène : Forme physique, taille et composition chimique. - celles d'environ 100 kDa sont les meilleurs. - Une certaine complexité chimique est nécessaire - des acides aminés différents par exemple, les aa aromatiques sont particulièrement reconnaissables. - Le fait que l'antigène soit étranger à l'organisme - La sensibilité à la présentation de l'antigène (présentation des CPA aux LT par exemple), l'immunogénicité augmente avec la phagocytose. Les grosses molécules insolubles le sont plus que les petites molécules solubles car elles sont plus facilement phagocytées et apprêtées. Signaux de danger : permettent de distinguer le non-soi pathogène du non soi non pathogène Contribution de l'hôte : - Les facteurs génétiques = génotype (d'une espèce comme d'un individu à l'autre) - Par exemple les spécificités liées au BCR/TCR/CMH (cf cours précédents). Etat du système immunitaire - Facteurs liés à l'âge, les enfants et les personnes âgées (surtout) auront des réactions différentes par rapport aux jeunes adultes - Les maladies génétiques ou autres problèmes liés à l'immunité.

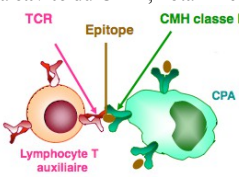
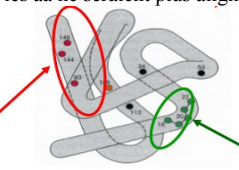
	Contribution liée à l'administration (Vaccin) • Dose : Tout antigène a une courbe dose-réponse propre (dose optimale) • Voie d'administration : la voie sous-cutanée étant souvent plus efficace que la voie IV ou la voie orale • Adjuvants : substances qui augmentent la réponse immune, par augmentation : - du contact avec l'antigène (Alun) - des signaux de co-stimulation (Freund) - de l'effet inflammatoire, avec un certains retard dans la présentation de l'antigène.
--	---

III- LES DÉTERMINANTS ANTIGÉNIQUES OU ÉPITOPES

Les antigènes possèdent habituellement plusieurs déterminants antigéniques

- Un antigène contient une multitude d'épitope pouvant induire une réponse immune
- Certaines épitopes induisent une forte immunité similaire à celle induite par l'antigène lui-même

Certains épitopes introduisent une forte immunogénicité = à eux seuls ils portent l'immunogénicité de l'antigène, on parle d'immuno-dominants.

Epitope T	Reconnu par une cellule T dans le complexe ternaire CMH II/TCR/peptide. Nécessité que l'antigène soit présenté sous forme de peptides linéaires par le CPA (CPA qui s'occupe de l'appêtement) La taille et la nature de l'épitope sont restreints par la cavité du CMH, notamment par les facteurs liés aux parois du CMH (cours 4) 
Epitope B	La liaison est dépendante du paratope (BCR), de la taille et la forme de l'Antigène Les aa hydrophiles servant d'épitope aux protéines natives doivent être accessibles. Ces aa peuvent être séquentiels ou non, en continue ou en discontinue. • Continus : séquence peptidique linéaire (5 à 10 aa), - capable de se combiner spécifiquement avec des Ac dirigés contre l'Ag entier. - Quand on dégrade l'antigène on retrouve la séquence linéaire sur un même segment. • Discontinus : constitués par des aa éloignés dans la séquence primaire mais sont rapprochés par le jeu des structures primaires, secondaires, ou tertiaire. Ces antigènes ne peuvent être identifiés par dégradation enzymatique ou chimique ou par synthèse peptidique car les aa ne seraient plus alignés correctement. 

Récapitulatif

Caractéristiques	Lymphocyte B	Lymphocyte T
Interaction avec l'Ag	Complexe binaire 	Complexe ternaire CMH II/TCR/peptide. 
Fixation d'un Ag soluble	oui	non
Implication du CMH	Pas directement nécessaire	Nécessaire
Propriété des épitopes <i>de nature protéique</i>	Accessible, hydrophile Constitués d'aa consécutifs ou non	Internes Peptides linéaires issus de l'appêtement de l'Ag

IV- INTERACTION ANTICORPS/ANTIGÈNE

→ Liaison réversible, non covalente (électrostatique, hydrophobe, hydrogène, de Van der Waals), de forte affinité, à courte distance.

→ Forces mises en jeu :

- **Affinité des anticorps**
= force de liaison Ac-Ag.
= somme des forces positives et négatives entre un antigène monovalent et un site anticorps.
- **Avidité des anticorps**
= force avec laquelle un anticorps multivalent se met sur un antigène plurivalent
= dépend de l'affinité de chacun des sites anticorps pour les différents épitopes.

→ Paramètres impliqués dans la réaction Ag-Ac :

- **Antigène**, le nombre et la nature des sites antigéniques.
- **Anticorps**, la classe, l'affinité et l'avidité.
- **Les conditions physico-chimiques**, le pH, la force ionique, et le milieu environnant.

7- APPRETEMENT DES AG ET PRÉSENTATION PAR LES MOLÉCULES DU CMH AUX LYMPHOCYTES T

I- INTRODUCTION

→ La reconnaissance d'un Ag étranger par une cellule T nécessite que les peptides dérivés de l'Ag soient présentés au sein d'une molécule du CMH sur la membrane d'une cellule

→ Les peptides dégradés s'associent aux molécules de CMH et sont transportés vers la membrane où ils sont présentés : présentation de l'Ag
NE PAS CONFONDRE APPRETEMENT (= tout le processus) ET PRÉSENTATION (= une fois que le complexe est à la surface)

→ Les CPA (CMH II) présentent aux LT CD4 et les cellules cibles (CMH I) présentent aux LT CD8.

II- PROPRIÉTÉS DES AG RECONNUS PAR LES LT (cf tableau Récapitulatif précédent)

Découverte : virus injecté à une souris A, et au bout de plusieurs jours récupération de la rate de la souris et au sein de celle-ci, présence de LT spécifique contre des épitopes du virus, puis mise en contact en culture avec des c. infectées.

- Cellule splénique (riche en LT) cellule souche A de la souris infectée par le virus → lyse spécifique (même virus, même CMH)
- Cellule splénique (riche en LT) cellule souche A de la souris non-infectée → pas de cytolyse
- il y a CMH du soi, mais pas de peptide étranger du virus
- Cellule splénique (riche en LT) cellule souche B (souris B) infectée par le même virus → pas de lyse de la cellule cible
- le LT n'a pas été capable de reconnaître l'Ag dans le CMH qui n'est pas un CMH du soi

→ Pour qu'il y ait lyse : il faut présenter l'Ag et le CMH du soi.

III- LES CPA

1- Cellules cibles et CPA « professionnelles »

Les c. qui interviennent dans la présentation d'Ag :

- celles qui présentent les peptides associés aux **CMH I aux LT cytotoxiques CD8+** = cellule cible
- celles qui présentent les peptides associés aux **CMH II aux LT auxiliaires CD4+** = CPA

La caractéristique distinctive de ces cellules est leur capacité à exprimer des molécules de CMH II et à délivrer un signal de costimulation
Etant donné que presque toutes les c. de l'org expriment le CMH I → toutes peuvent théoriquement se comporter en cellule cible

Les CPA professionnelles = cellules dendritiques (DC), macrophages et LB

Métier = capture les Ag extra-cellulaires, et présentation des peptides dans les CMH II au LT CD4+

Diffèrent par leur mécanisme de capture de l'Ag, le taux d'expression de CMH II, et leur activité de costimulation.

Cellules dendritiques = les plus efficaces	Expriment constitutivement le taux le plus élevé de CMH II, et ont déjà une activité de costimulation. → Capables d'activer les LT CD4+ naïves <i>Les CPA ont pouvoir reconnaître les différents pathogènes par l'intermédiaire de motifs membranaires et une fois qu'il on reconnus les motifs à la surface du pathogène, il vont le phagocyter, le dégrader et le présenter aux LT naïfs CD4+. Via le TCR, le LT reconnaît le complexe CMHII-peptide, et fixation du CD28 sur la molécule B7, et les deux signaux (l'un induit par le TCR, l'autre par CD28) vont permettre l'activation des LT naïfs (développement clonal, et différenciation) → Le LT pour être activé a donc besoin de 2 choses.</i>
Macrophages	Doivent être activés (par phagocytose de microorganismes) avant d'exprimer les CMH II et la mol. membranaire B7 de costimulation <i>Macrophage : au fur et à fur qu'il active les LT, il va exprimer de plus en plus de CMH II et B7 avec pour objectif d'activer le LT qui devient effecteur (sécrète l'interféron gamma a la capacité d'activer le macrophage (il exprime plus de CMH II) = immunité à médiation cellulaire</i>
LB	Expriment constitutivement les CMH II Mais doivent être activés avant d'exprimer la molécule B7 de costimulation <i>Le LB lui, a la particularité de reconnaître spécifiquement via son BCR un épitope de l'Ag, il ne va pas réaliser une phagocytose, mais une ENDOCYTOSE. Il va dégrader ce pathogène, l'approprier, et le présenter par l'intermédiaire d'une molécule de CMH II. → Le LT effecteur issu de l'activation va aller aider le LB à produire des Ac.</i> L'Ag est thymodépendant : majorité des cas → entraide entre LB et LT auxiliaires • D'abord le LB reconnaît son Ag spécifique • Ensuite il va y avoir endocytose, appropriement, et présentation du complexe épitope-CMH II au LT CD4+. → Ag permet d'activer le LB, et active le LT = double rôle de l'Ag dans les LB

2- La présentation des Ag aux LT naïfs : rôle des DC dans l'initiation des réponses cellulaires T

DC = cellules de langerhans (= moins de 1% de la pop cellulaire de l'épiderme et couvre 25% de l'épiderme par l'existence de leur dendrites → capacité à capter les Ag) qui capture et présente l'Ag dans le ganglion local. Pendant tout le chemin, la DC mature.

Une c. DC au repos et là pour être aux aguets et exprimer des récepteurs aux Ag = DC immature. Elle exprime :

- beaucoup de Récepteurs (Fc, mannose),
- peu de molécules de costimulation et peu de CMH II

Il y a donc une **différence entre le DC mature (exprime bcp de CMH II et B7) et immature**

Dans le ganglion : elle est complètement prête (exprime l'Ag dans complexes CMHII-peptide et beaucoup de B7)

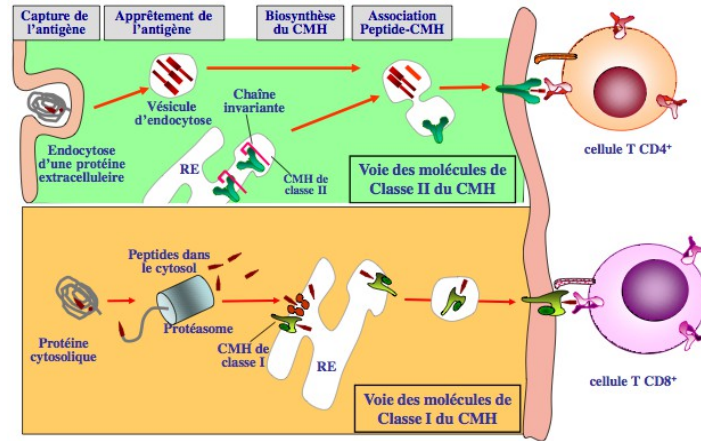
IV- APPRÊTEMENT DE L'AG

Les Ag endogènes et exogènes représentent des défis différents au système immunitaire :

- les Ag extracellulaires sont éliminés par les Ac sécrétés
- les Ag intracellulaires sont éliminés par les LT cytotoxiques

Pour les médier ces réponses le système immunitaire utilise deux voies différentes de présentation de l'Ag :

- Les Ag endogènes sont apprêtés dans la voie cytosolique puis présentés par le CMH I
 - Les Ag exogènes sont apprêtés dans la voie endocytaire puis présentés avec des CMH II
- La voie choisie est selon que la protéine se trouve dans le cytoplasme ou non.



1- Apprêtement des Ag endocytés pour leur présentation par les CMH II (voie exogène)

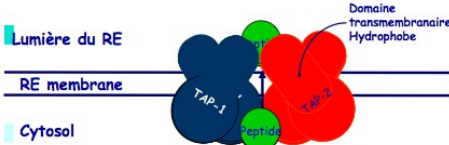
1. Capture de protéine extra-c. dans les compartiments vésiculaires = vésicules d'endocytose	Les macrophages vont internaliser l'Ag par phagocytose (majoritairement) ou par endocytose, alors que les autres cellules vont utiliser surtout l'endocytose (médiée par récepteur : par exemple LB via BCR) La voie endocytaire implique 3 compartiments de plus en plus acides : les endosomes précoces, endosomes tardifs ou endolysosomes, et les lysosomes. Rencontrant des enzymes hydrolytiques à un pH de plus en plus acide. Les lysosomes contiennent une collection de plus de 40 hydrolases acides. Incluant des protéases, nucléases, protéases, etc ... Au sein de ces compartiments l'Ag est dégradé en oligopeptides (de 13 à 18 aa) = petits peptides
2. Transport des molécules de CMHII vers les vésicules endocytaires <i>chaîne invariante</i> <i>MIIC compartiment</i>	Le CMH II composé de 2 chaînes α et β, et il va y avoir dans le RE fixation d'une chaîne invariante dans le CMHII par une liaison non covalente, et cette protéine entre en liaison avec la cavité de liaison du peptide, empêchant tous les peptides dérivés des protéines endogènes de se lier à la cavité, tant que la molécule de classe II est dans le RE. La poche des CMHII doit rester libre : tant qu'elle est dans le réticulum elle est protégée par la chaîne invariante, qui stabilise le CMHII par liaison non covalente à la CMHII et formation d'un complexe nonamérique donc avec 3 molécules de CMHII) Ces molécules protégées sont devoir aller via des vésicules à la rencontre des peptides dans les vésicules endocytaires. Au fur et à mesure de ce transport, la chaîne invariante va être dégradée et clivée, pour ne laisser qu'un petit peptide au niveau de la poche : CLIP ("class II association invariant chain peptide") → CLIP bloque le sillon dans la molécule de CMH. A un moment les vésicules d'exocytose contenant le CMHII fusionnent avec les vésicules qui contiennent les peptides et il va y avoir association des peptides avec les molécules du CMH dans les vésicules, pour cela il faut retirer le CLIP : • HLA-DM possède une queue cytoplasmique qui la retient dans les endosomes → remplace CLIP par un peptide capable d'aller dans la poche (en utilisant un mécanisme catalytique). La liaison du peptide est nécessaire pour maintenir la stabilité du CMHII, et une fois que le peptide lié le complexe CMHII-peptide est transporté vers la mb, où le pH neutre lui permet d'assumer une forme compacte stable. Le peptide est lié étroitement dans la cavité, qu'il n'est pas possible de remplacer le peptide par un autre dans les conditions physiologiques.

2- Apprêtement des Ag cytosoliques pour leur présentation par les CMH I (voie endogène)

Les Ag apprêtés et dégradés dans le cytoplasme, et ces Ag viraux se répliquent au sein de la cellule et sont dégradés dans le cytoplasme en peptide pour s'associer aux CMH de classe I.

La voie par laquelle ils sont dégradés, c'est la même que celle impliquée pour les protéines intracellulaires

Génération des peptides	Rôle du protéasome = protéolytique cytosolique = complexe de protéases multifonctionnelles → chaque protéine est soumise à un turn-over continu et dégradée à une vitesse exprimée en terme de demi-vie. • C'est une grosse particule cylindrique. Le système immunitaire va modifier le protéasome par addition de 2 sous-unités : LMP2 et LMP7, qui sont codées par des gènes du CMH, (ce qui va activer la production de LMP2 et LMP7 c'est l'augmentation d'IFN-γ au cours de la réponse immunitaire). • Ces molécules vont manifester une hydrolyse accrue des liaisons peptidiques qui suivent les résidus (aa) hydrophobes et/ou basiques, or, justement, les peptides qui se fixent aux molécules de classe I se terminent par ce type de résidu. Permet d'engendrer plus de peptides qui vont avoir ces extrémités et qui seront chargées par les molécules de classe I → favorise la présentation de peptides par les molécules de classe I.
---------------------------------------	--

Transport	Ces peptides vont être transportés du cytoplasme vers le RE (car les molécules de CMH I y sont produites). Il existe des transporteurs = TAP 1 et 2 (transporters associated with antigen processing) → hétérodimère transmembranaire. C'est un processus actif (hydrolyse d'ATP au moment du transport). Ces protéines TAP : • ont une affinité pour les petits peptides (8 à 10 aa) qui est plus importante que pour les peptides plus longs ! • et favorisent les peptides présentant une extrémité hydrophobe ou basiques TAP conçus pour le transport des peptides qui entreront en interaction avec les CMH de classe I. Les gènes TAP1 et 2 des CMH I sont adjacents à ceux de LMP2 et LMP7. 
Assemblage	Le processus d'assemblage évolue en plusieurs étapes et implique la participation de molécules chaperonnes qui facilitent le repliement des polypeptides. • Le premier impliqué est la Calnexine (protéine membranaire permanente du RE) : elle s'associe à la chaîne α de CMH I qui est libre et provoque son repliement. Lorsque β_2m se lie à la chaîne α, la calnexine est libérée. • Puis intervention d'autres molécules chaperonnes : la calreticuline et la tapasine. - La tapasine amène le transporteur TAP à proximité de la molécule de classe I, ce qui permet à la molécule de CMH I de charger le peptide antigénique. - A la suite de liaison du peptide, la molécule de classe I présente une stabilité accrue, et peut se dissocier alors de la calreticuline et de la tapasine. Il va pouvoir quitter le RE pour aller à la surface de la cellule en passant par le golgi. Quand pas d'infection, il y a toujours des Ag du soi dans le CMH I, une poche n'est jamais vide à la membrane !

V- Signification physiologique de la présentation des Ag associés aux molécules du CMH

La surveillance des Ag étrangers par les cellules T

Si infection présentation de peptide du soi et de peptides étrangers.

- Les LT vont pouvoir reconnaître les Ag/peptides étrangers.
- Si le LT reconnaît le peptide du soi → pas de réponse : besoin d'autres signaux, qui ne seront fournis que dans un contexte infectieux.

8- RÉCEPTEURS À L'ANTIGÈNE DES LT (TCR), ET MOLÉCULES ACCESSOIRES

I- INTRODUCTION

La réponse immunitaire adaptative implique deux grands types de réponses

- humorale : production d'Ac spécifiques par les LB
- cellulaire : activation de LT auxiliaire naïf par un Ag, et prolifération, différenciation en LT effecteur

II- RÉCEPTEURS AUX ANTIGÈNES= BCR et TCR : PRINCIPES GÉNÉRAUX

- Ces sont des **complexes multi-protéiques spécifiques d'un épitope donné**
- Les récepteurs **sont tous identiques à la surface d'un lymphocyte donné.**
- Ce sont les chaînes variables qui sont impliquées dans la reconnaissance de l'Ag
 - **BCR** : Ig de surface identique à l'Ac que la LB produit après activation et différenciation → c'est tout simplement l'Ig, qui est forcément identique à la partie variable des Ac produit plus tard après différenciation complète des LB
 - **TCR** (Rc à l'Ag sur le LT), n'a pas d'équivalent soluble, pas de production comme pour les Ac. Alors que le BCR est capable de reconnaître des Ag solubles, non apprêtés, le TCR lui a une reconnaissance de Ag qui est spécifique, restreinte au CMH du soi
- Quand on parle du BCR ou TCR, on peut en parler au sens strict, ou au sens de complexe TCR → et là il implique les chaînes du CD3

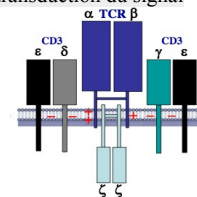
II- STRUCTURE DU TCR

Complexe TCR = chaîne $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ (reconnaissent spécifiquement l'Ag) + **chaînes CD3** qui vont constituer l'unité de transduction du signal

2 chaînes $\alpha\beta$: ont des domaines variables et constants, avec des liaisons disulfure intrachaine, et séquence connexion courte juste en bas du domaine constant, suivie par une région transmembranaire, puis par une queue cytoplasmique très courte, de 5 à 12 aa à l'extrémité C-terminale (= ne permet pas de prendre le relais pour la signalisation!)

Sur le domaine variable, il y a 3 régions hypervariables dans $V\beta$ ou $V\alpha$, qui sont équivalentes (les CDR) → diversité jonctionnelle du TCR

Le TCR est un **membre de la super famille des Ig** (structure typique : repliement immunoglobulinique)



III- LES PROTÉINES CD3 ET ZETA (ζ) DU COMPLEXE TCR = UNITÉ DE TRANSDUCTION DU SIGNAL

Ces protéines du CD3 appartiennent à la super famille des Ig

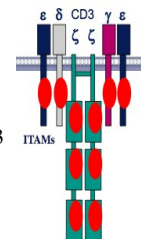
Association d'un complexe moléculaire formé :

- de **2 hétérodimères** de part et d'autre des chaînes du TCR : CD3 $\gamma\epsilon$ et CD3 $\delta\zeta$
- et un **homodimère zeta ζ**

Pour qu'il y ait association des chaînes du TCR et du CD3

- il y a des aa chargés positivement dans le domaine trans-mb du TCR, et négativement dans les chaînes trans-mb du CD3
- La signalisation est initiée par l'aggrégation des TCR par les complexes CMH-peptide sur les CPA

Les **domaines cytoplasmiques du CD3 comprennent 10 motifs ITAMs** (*immunorecepteur tyrosine based activation motifs* : riches en tyrosine) → **1 motif ITAM par chaîne de CD3 et 3 motifs par chaîne ζ** → en tout, 10 ITAM par complexe TCR : impliqués dans la **transmission des signaux depuis le TCR**.



IV- CD4 ET CD8 : LES CORÉCEPTEURS IMPLIQUÉS DANS L'ACTIVATION RESTREINTE PAR LE CMH.

Le CD4 et CD8 ont deux propriétés qui leur permettent de les classer comme co-récepteurs :

1. **la reconnaissance du complexe CMH-peptide** : les domaines extracellulaires du CD4 et 8 se fixent aux domaines proximaux des molécules de CMH, permet de stabiliser l'interaction
 - CD4 se fixe au domaine $\beta 2$ des CMH de classe II
 - CD8 se fixe surtout au domaine $\alpha 3$ de CMH de classe I

2. **la transduction du signal**

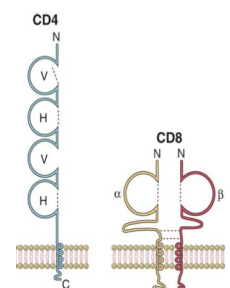
→ Appartiennent à la superfamille des Ig

→ Permettent de distinguer les différents stades de différenciation des thymocytes (DN, DP, SP)

→ Permettent de distinguer en périphérie les LT auxiliaires CD4+, des LT cytotoxiques CD8+

Structure de CD4 et CD8

- **CD4** : **glycoprotéine monomérique membranaire**, contient **4 domaines extra-c**. Qui présentent le repliement caractéristique des Ig, une région trans-mb hydrophobe, et une queue cytoplasmique avec **3 résidus sérine qui peuvent être phosphorylés**.
- **CD8** : **hétérodimère $\alpha\beta$ ou homodimère $\alpha\alpha$, unis par des liaisons disulfure** → plus petites glycoprotéines et **chaque chaîne = 1 domaine extracellulaire**, et une queue cytoplasmique avec certains **résidus peuvent être phosphorylés**.



Dans le dom cyt : résidus qui peuvent être phosphorylés

V- ACTIVATION ET DIFFÉRENCIATION DES LT

1- Généralités

La réponse immunitaire adaptative est le résultat de l'interaction entre les CPA, les LT, les LB.

Les **LT CD4 sont des médiateurs cellulaires** qui jouent un **rôle clé dans l'initiation et l'amplification** de la réponse immunitaire adaptative.

- n'ont pas de capacité cytotoxique directe, ni d'activité phagocytaire → ne peuvent pas tuer directement les pathogènes
- mais régulent la réponse immunitaire en agissant sur d'autres acteurs cellulaires comme les macrophages, les LB.

La rencontre entre les LT naïfs et les CPA a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Les LT circulent continuellement dans ces organes, où ils arrivent par la circulation sanguine. Les CPA sont chargées de peptides antigéniques capturés dans les tissus périphériques de la zone anatomique drainée par le ganglion en question. Les peptides sont apprêtés et présentés dans la poche du CMH, **les LT naïfs vont balayer la surface des DC, et vont établir des liaisons de faible affinité via des molécules d'adhésion** :

- si **aucune liaison de forte affinité n'est établie** entre le TCR et le complexe CMH-peptide, le LT **quitte le ganglion** par le vaisseau lymphatique efférent
- si il **reconnaît spécifiquement** le complexe peptide-CMH, une **forte liaison est établie** et le LT va être **activé**

3 signaux sont nécessaires pour l'activation:

1. **Engagement du TCR par sa liaison au complexe CMH-peptide**
2. Intervention des **signaux de costimulation** pour activer le LT
3. Puis **sécrétion de cytokines particulières : permettent d'orienter** le type de réponse immunitaire vers les différents T aux. (Th1, Th2, Th17)

2- Signal n°1 induit par l'interaction TCR-CMH-peptide

La signalisation après fixation TCR-peptide suite à l'interaction du TCR avec son peptide spécifique peut être subdivisée en trois phases :

1. les **événements de signalisation proximaux** = activation et au recrutement rapide de tyrosine-kinases.
2. Il y a ensuite mise en place d'**événement distaux**
3. Cette mécanistique moléculaire (ev. prox et distaux) va aboutir à l'**activation de facteurs de transcription**, initiant l'expression de certains gènes, comme les gènes de cytokines et de récepteurs aux cytokines.

Synapse immunologique = lieu de rassemblement de molécules 	L'ensemble des événements vont avoir lieu dans la synapse immunologique de cellule = Lieu pour que l'activation soit rentable : le TCR, les kinases, vont s'y rassembler pour former une zone de lien très forte entre le lymphocyte et la CPA. 2 régions principales : • Centrale cSMAC : cluster d'activation supra-moléculaire - zone d'apposition serrée entre les deux membranes - accumulation centrales des TCR, molécules de costimulation, molécules de signalisation (tyrosines-kinases) • Périphérie pSMAC : - la distance entre les membranes est plus grande - et riche en molécules d'adhésions (maintiennent un lien fort entre les 2 cellules) (ex : couple <i>LFA-1</i> et <i>I-CAM1</i> : adhésion des 2 cellules entre elles) Indispensable au déclenchement de l'activation T en ajustant correctement dans le plan de la membrane lymphocytaire les différents acteurs moléculaires de la réponse
Activation précoce après reconnaissance TCR-CMH-peptide ITAM Lck et Fyn → P Zap 70 → P LAT → P de PLC-γ et...	Les événements proximaux après reconnaissance TCR-CMH-peptide • Les sites impliqués dans le processus d'activation en aval du TCR sont « déphosphorylés » : - la phosphatase CD45 va maintenir les ITAM déphosphorylés - et l'enzyme tyrosine kinase = Lck, n'est pas impliquée. • C'est l'engagement du CD4 par sa liaison au CMH → qui va permettre de rapprocher Lck, de rapprocher les molécules au sein du cSMAC, et permet un déplacement des molécules inhibitrices comme le CD45. - permet à Lck et Fyn d'être activées, et de phosphoryler les 10 ITAM du CD3. - entraîne le recrutement de Zap-70, une autre enzyme, qui ne peut se fixer que sur les ITAM phosphorylés (qui jouent un rôle crucial = sites d'ancrage de ces enzymes). Lck va phosphoryler/activer Zap-70 suite à sa fixation. - puis Zap 70 va phosphoryler son substrat = la protéine adaptatrice LAT (molécule qui joue un rôle pivot dans la connexion des différentes voies de transduction, vers les événements distaux) : - puis recrutement et phosphorylation de la PLC-γ (phospholipase C gamma) - et recrutement d'autres molécules par la LAT.

3- Signal n°2 induit par l'interaction TCR-CMH-peptide

L'interaction TCR – CMH/peptide (= signal 1) ne suffit pas à induire une activation complète du LT.

→ **Nécessité d'un second signal fournit par les molécules de costimulation.**

- Absence du signal 2 (de costimulation : **B7/CD28**) → **apoptose ou anergie du LT = mécanisme crucial de tolérance périphérique** (La CPA, s'il s'agit d'un Ag du soi ne va pas exprimer de molécules de co-stimulation → pas de 2nd signal : permet de ne pas développer de clones autoréactifs)

Objectif des LT spécifiques → on veut de la prolifération. Le but de l'activation est la prolifération → activation de gènes producteurs de cytokines qui permettent la **prolifération des LT : l'IL2 joue un rôle crucial !**

Le paradigme B7-CD28 :

- La CPA exprime **B7 1-2 (=CD 80/86)** de façon constitutive.
- Après activation → la CPA va en exprimer plus, et au niveau du LT une molécule qui n'est pas exprimée constitutivement est exprimée après activation = **CTLA-4 qui reconnaît B7** → **envoi un signal d'interruption d'activation = signal inhibiteur** (pour éviter d'avoir trop de lymphocyte dans le sang), d'où le paradigme

Rôle de CD28 : • lorsqu'on qu'on active la PLC-γ → augmentation de Ca intra-cellulaire et activation de la PKC. • il va y avoir <i>in fine</i> activation de facteurs de transcription : NF-κB, NFAT et AP-1, → active l'expression de gènes dont les premiers sont ceux de l'IL2 et du récepteur de l'IL2. S'il est très stimulé peut entraîner une activation très importante des LT → tempête cytokiniques → PROBLEMES Il y a d'autres molécules → qui permettent la prolifération, la production de cytokines, différenciation, survie du LT ... → L'interaction de B7-CD28 va induire l'expression du ligand de CD40 sur le LT → agit sur CD40 sur la CPA C'est un dialogue entre la CPA et le LT : la CPA va également recevoir des signaux du LT pour qu'elle présente mieux et plus les protéines de costimulation, et augmentation de production de cytokines., augmente ses CMH ... → Arrêt de l'activation des LT : expression de molécules inhibitrices PD-1, CTLA-4 ...

4- Amplification de la réponse T → signaux médiés par l'IL2, et différenciation des LT (= polarisation)

IL2 est une cytokine : facteur trophique majeur (prolifération intense des LT)

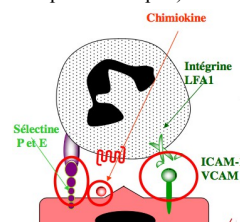
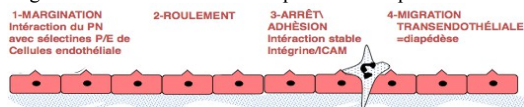
La stimulation du TCR et costimulation entraîne l'entrée en cycle du LT, et la production de IL2 et IL2R, qui est un couple qui permet la progression du cycle → qui permet de nombreuses étapes de prolifération.

A la fin, on a un clone T qui reconnaît le peptide. Mais avant de devenir des effecteurs on a besoin d'un **3ème signal = cytokines pour orienter leur différenciation vers le bon type d'effecteur.**

Les LT vont vers **Th1 ou Th2**, ce qui oriente le type de réponse adaptative

- **il y a une relation entre le profil de cytokines sécrétées et l'orientation fonctionnelle de la réponse immunitaire.**
- 2 autres voies ont été mises en évidence : les **T CD4+ régulateurs** et les **Th17**.

1. **Margination** : PNN interagit avec des séllectines exprimées par des c. endothéliales (expression induite par TNF-alpha) → ralentissement.
2. **Roulement** IL-8 produite se fixe sur PNN et début d'interaction instable des molécules d'adhésion → LFA1 sur PNN et ICAM1 sur c. endothéliale → roulement
3. **Arrêt** : interaction stable entre LFA1 et ICAM1
4. **Migration transendothéliale** = diapédèse
5. Puis grâce au gradient de chimiokines il va pouvoir aller précisément sur le lieu de l'infection



Définitions :

- Les **séllectines** : ce sont des glycoprotéines de membranes (avec dioamine lectine qui lie un sucre).
- Les **ICAM** : molécules d'adhésion intercellulaires exprimé par l'endothélium qui se lie à des intégrines.
- **Intégrines leucocytaires** : LFA-1 et autres

Phagocytose :

Adhésion à la molécule cible via des récepteurs → internalisation et formation du phagosome, et destruction par déversement du contenu des granules (enzymes lysosomales) dans le phagolysosome.

- production de **cytokines inflammatoires** (toujours : TNF- α , IL-1, IL-12, IL-8)
- production de **substances toxiques pour le pathogène** :
- **radicaux oxygénés** et de NO, **acide hypochloreux** (par myéloperoxydase), substances bactéricides et enzymes

Rôles respectifs des PN et macrophages :

PNN	Recrutement très rapide sur le site de l'infection Sécrétion rapide de cytokines Capacité bactéricide importante (durée de vie courte : quand ils ont dégradé le pathogène ils meurent → pus)
Monocytes Macrophages	Recruté quelques heures après les PNN Le monocyte se transforme en macrophage dans les tissus (a une plus longue durée de vie) • il y a des macrophage issus de l'activation et du recrutement des monocytes sanguin → histiocytes du tissu conjonctifs, macrophages alvéolaires, péritonéaux • il y a des macrophages spécialisés, résidents → ostéoclastes, cellules de Kupffer (foie), cellules microgliales (SNC : rôle clé dans l'épuration du cerveau), cellules mésangiales (reins) Sécrétion plus importante de cytokines mais activité bactéricide plus faible. Rôle dans l' élimination des PNN apoptotiques, et des débris cellulaires Résolution de l'inflammation Hétérogénéité phénotypique : expriment le CD14 (récepteur du LPS)

2- PN non phagocytaires mais qui ont une activité cytotoxique par sécrétion des granules :

- **Les PNE** : jouent un rôle dans les infections parasitaires, et jouent un rôle dans les allergies.
 - **Les PNB** (appelés mastocytes dans les tissus) :
- impliqué dans la réaction allergique (hypersensibilité de type 1)
- et dans la réponse antiparasitaire : expression d'un récepteur qui fixe les IgE (= LES Ig impliquées dans les phénomènes allergiques).
- Libèrent histamine ++
- Produisent des cytokines IL4 et IL6 → rôle dans l'orientation Th2 les LT

3- Les cellules NK natural killer 5-15% des lymphocytes circulants.

- Ce sont des **grand lymphocytes granuleux**, de phénotype : CD3- CD56+ CD16+
- On les retrouve dans le **sang circulant, les organes lymphoïdes et les tissus**
- **Cytotoxicité naturelle puissante** : lysent rapidement des cellules infectées par un virus (sans prolifération ou différenciation préalable)
- Permettent d'activer le macrophage en produisant de l'IFN- γ
- Action rapide, sans prolifération ou différenciation préalable.
(les cellules qui ne peuvent pas agir rapidement sont les LT et LB qui font partie de la réponse adaptative)

Développement : dans la MO, rôle des cytokines :

- **SCF, FLT3L** (ligand) = cytokines d'action précoce, agissent sur tous les progéniteurs hématopoïétiques
- et **IL-15** = **LA cytokine de développement NK**

Familles de récepteurs NK :

Superfamille des KIRs (killer cell Ig-like receptors)	Ce sont les récepteurs des cellules killer • ils peuvent être à action activatrice ou inhibitrice • reconnaissent les molécules du CMH I classique (HLA -A -B -C)
Les NCRS (natural cytotoxicity receptors)	Ce sont des récepteurs activateurs Reconnaissance de molécules exprimées lors d'une infection ou après transformation tumorale. Reconnaissance de motifs (on ne connaît pas les ligands)
Superfamille des KLRs (killer cell lectin like receptors)	Ce sont des hétéodimères de lectine à la surface des cellules. Peuvent être inhibiteurs (famille des NKG2) ou activateurs : Reconnaissent des molécules de CMH I non classiques (comme HLA -E)
LE CD16 = Fc γ RIII → NK sont aussi acteurs dans l'immunité adaptative	C'est un récepteur du domaine Fc des IgG. S'y fixent les IgG à la surface de la NK, et font le point entre la cellule NK et la cellule à tuer = phénomène d'ADCC = « antibody dependent cellular cytotoxicity »

Mécanismes de reconnaissance des cellules cibles :

L'activité des NK dépend d'un équilibre entre signaux activateurs et inhibiteurs.

- C'est comme ça que la NK va savoir qu'il faut aller tuer, elle va être en face d'une cellule qui aura perdu l'expression de CMH I (arrive lors de phénomènes de **transformation maligne : baisse ou perte de l'expression de CMH**)
- Concept : il existe une balance entre l'activité inhibitrice et stimulatrice et la c. NK fait la synthèse de ces deux signaux → ordre ou pas de tuer de la c. infectée ou transformée.**
 - activation : motifs qui activent et permettent la transduction du signal → ce sont des motifs ITAM dans le domaine intra-cytoplasmique
 - inhibition : transmis par la phosphorylation d'un motif ITIM

Les NK sont divisées en 2 sous populations en fonction du phénotype :

- CD56 +++++ (fort) et expression faible de CD16 → spécialisées dans la sécrétion de cytokines
- CD56 faible et CD16 ++++ → hautement cytolytiques

Fonction effectrice des NK: si signaux A>I alors activation de la cellule NK

- Cytotoxicité**
 - lyse de la cellule cible en libérant le contenu de granules cytoplasmiques qui contiennent de la perforine et des granzymes
 - induction d'**apoptose**
 - **ADCC** : cytotoxicité dépendante des Ac
- Production de cytokines : grand producteur d'INF-γ (active le macrophage !), de TNF-α, de chémokines**

4- Le complément :

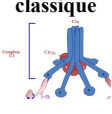
Mécanisme humoral de l'immunité innée, et joue un rôle dans l'immunité adaptative.

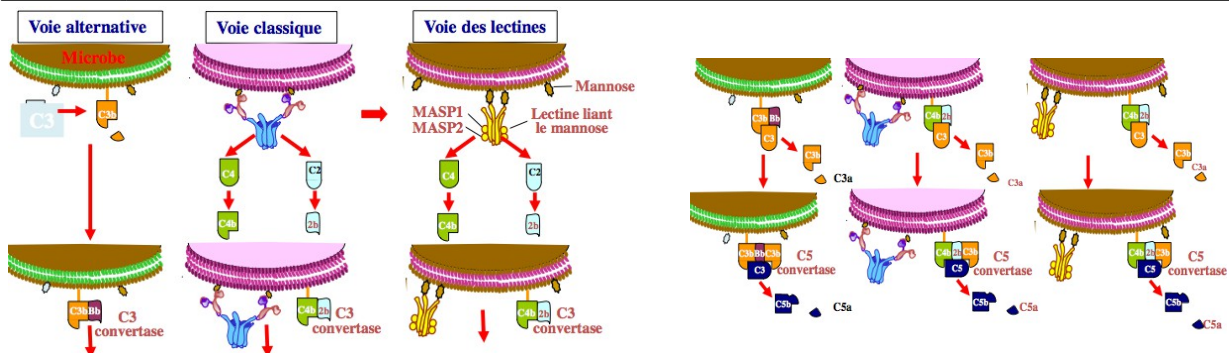
Ce sont des composants plasmatiques, transformés quand il y a activation (initiée par une surface activatrice qui transforme les protéines en composants biologiquement actifs → la surface du pathogène)

Le complexe immunitaire recouvre le pathogène et permet destruction par phagocytes

Il y a 3 voies d'activation du complément (classique, alternative, voie des lectines) :

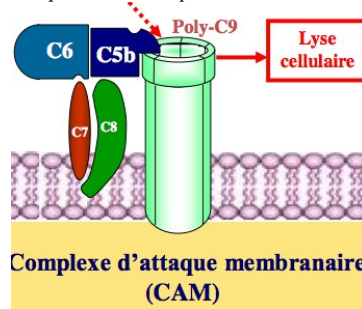
- les 3 aboutissent à la formation du **complexe C3 convertase** qui sera **lié de façon covalente au pathogène**,
- et la C3 convertase va **cliver la protéine C3** pour générer de **grandes quantités de C3b = principal effecteur du complément**.
 - **C3b agit comme opsonine** et amplifie la phagocytose → pour mieux englober le pathogène.
 - **sur le phagocyte il y a un récepteur pour le C3b.**

Activateurs de la voie classique 	Activateurs : Fc des complexes Ag-Ac, ou activateurs non immun (le LPS, virus, protéines d'enveloppe ...) → Intervention de complexe C1 = un composé du C1q (grosse protéine globulaire) + 2 mol de C1r et 2 molécules de C1s (C1 _{r2s2}) - C1q possèdent 6 têtes globulaires dont chacune est capable de se fixer à une Ig - Une fois que ce complexe est fixé sur le pathogène il va y avoir liaison de la molécule C4 à C1q et clivage de C4, en deux fractions : - la grosse C4b à la surface antigénique - et un petit C4a soluble qui se diffuse. Il y a ensuite liaison de C2 à C4b , clivage de C2 en C2b et formation de C4b2b = C3 convertase de la voie classique → clive des C3b et C3a, et une des mol. de C3b produite se fixe au complexe → C4b2b3b = C5 convertase la voie classique et lectine
Voies des lectines	Activées par des carbohydrates des bactéries et la protéine de reconnaissance est MBL , c'est une lectine qui lie le mannose . Elle ressemble à C1q et s'associe à 2 protéases : MASP-1 et MASP-2 qui ressemblent à C1r et C1s → Le tout clive C4 et C2 etc → formation de C4b2b = C3 convertase classique → production de beaucoup de C3b et amplification → clive des C3b et C3a, et une des molécules de C3b produite se fixe au complexe → C4b2b3b → C5 convertase la voie classique et lectine
Activateurs de la voie Alterne	Activées par des structures polysaccharides de bactéries, virus, cellules transformées → elle peut s'activer spontanément (en l'absence d'Ac), la présence d'Ac augmente le niveau d'activation. C3 a un clivage spontané , - S'il n'y a pas besoin d'activer le complément → C3b sera inactivé par hydrolyse - Si pathogène : liaison engagée par liaison thioester covalente → surface d'assemblage, liaison thioester covalente et suite. - Surface bactérienne : C3b se lie de manière covalente à la surface et il va y avoir le facteur B qui se lie à C3b à la surface du pathogène, il va y avoir intervention de facteurs D, qui va cliver le facteur B en facteur Bb. Intervention de la properdine qui va stabiliser le complexe = c'est la C3 convertase de la voie alterne (C3b + Bb + properdine) A 1 mol de C3b s'associe à la C3 convertase (C3b Bb, c'est lorsqu'un C3b supplémentaire s'associe C3b (donne C3bBbC3b) = c'est la C5 convertase de la voie alterne (elle va cliver des molécules de C5 en C5b qui va se fixer, et diffusion de petits C5a)



Etapes finales de l'activation du complément et formation du CAM (complexe d'attaque membranaire)

- Puis clivage de C5 et production de C5b, qui va également se fixer
- Puis clivage de C6, C7, C8
- L'ensemble de ces molécules vont permettre après activation l'assemblage d'une dernière protéine = C9 pour former un **polyC9**,
→ abouti au complexe d'attaque membranaire qui va faire des pores dans la membrane, et va permettre une lyse osmotique de la cellule



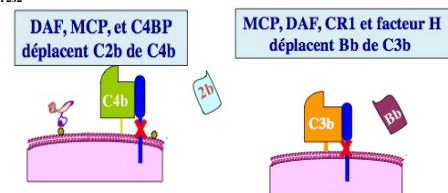
Fonction du complément

1. **Opsonisation et phagocytose**
→ pour cela il faut produire beaucoup de C3b qui va recouvrir le pathogène et les phagocytes ont des récepteurs pour le C3b
→ amplifie la phagocytose
2. **Rôle dans l'inflammation** : production de C3a et C5a : rôle de chimiokine → recrutement des leucocytes
3. **Cytolyse assurée par le CAM du complément** → lyse osmotique du pathogène
4. **Rôle du complément dans l'activation de la cellule B** :
 - le complexe BCR (2 chaînes Igα et Igβ), associées à 3 autres chaînes : CD81, CD19, et CR2
 - **CR2** est le Rc du complément : **capable de lier un fragment C3d** issu de la dégradation du C3b, et permet d'activer encore plus le LB

Régulation de l'activité du complément : par différents mécanismes

Des systèmes de régulation sont présents pour freiner la réaction = protéines inhibitrices capables de bloquer le complément à différents niveaux :

1. **Régulation au niveau de C1** : par une **protéine C1 inhibiteur**, qui empêche les C1_{r32} de cliver le C4
2. **Inhibition de la formation de C3 convertase** :
 - Classique : **DAF**, **C4BP** capable de dissocier des C4b et C2b de la C3 convertase
 - Alterne : **DAF**, **Facteur H** ; déplace le C3b de Bb
3. **Clivage médié par le facteur I de C3b** va cliver C3b et produit un C3bi inactif
4. **Régulation de la formation des CAMs** : nos cellules expriment le **CD59**, qui va **inhiber l'assemblage du polyC9** (et donc la formation du CAM).



Il existe des mutations chez certains individus du CD59 → il n'y a plus d'inhibition de la formation du CAM : d'appelle l'hémoglobinurie nocturne paroxystique (urines qui vont être colorées, lyse des GB en situation de stress). Ces **individus sont traités par Soliris** dirigé contre le C5

Le phagocyte reconnaît Ig (Rc au fragment Fc), C3b, PAMPS (par TLR)

9- LES CYTOKINES

Généralités et définitions :

- Groupe de protéine médiant des interactions entre les cellules immunitaires → rôle dans la communication entre les cellules.
- Protéine ou glycoprotéine régulatrice, de faible masse moléculaire, sécrétée par les leucocytes, et par toute une variété d'autres cellules en réponse à des stimuli, participent à la régulation du dev des cellules immunitaires effectrices, et certains possèdent elles-mêmes des fonctions effectrices directes.
- Agissent généralement **localement** **action autocrine ou paracrine**, donc active à très **faible concentration**
- Fixation sur un récepteur spécifique pour induire un signal qui va permettre la modification de l'expression des gènes de la cellule cible.

Il y a les **CSF** (CSF, et EPO), **Interleukines (IL-1 à -38, TNF, IFN)** et **chimiokines**

Il y a des homologies de seq entre certaines cytokines : vont avoir des récepteurs communs. Agissent souvent en synergie avec d'autres cytokines

Propriété des cytokines

Généralement **secrétés après activation d'une cellule** et cette **sécrétion est de courte durée** : quelques heures ou quelques jours.

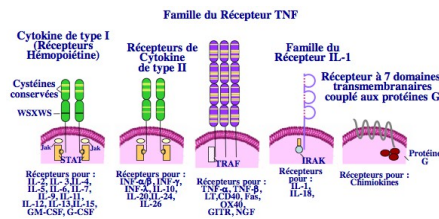
Propriétés :

- **redondance** : si des cytokines médiant des **fonction semblables**
- **synergie** : l'**effet combiné de 2 cytokines** et plus grand que l'effet que résulte simplement de l'addition de effets de chaque cytokines
- **antagonisme** : inhibition ou compensation des effets d'une cytokines par ceux d'une autre cytokines
- **action pléiotrope** : **effet biologique divers** d'une cytokine sur plusieurs cellules.

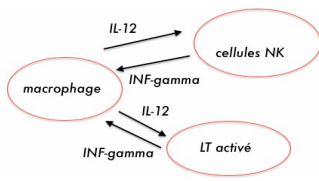
I- STRUCTURE DES RÉCEPTEURS DES CYTOKINES

Il y a **5 familles des Rc**, avec des **structures différentes**, mais même famille = caractéristiques structurales communes.

- Rc de la **super famille des Ig** (→ avec des boucles)
- Famille des récepteurs de **cytokines de classe I** (familles des Rc des hémapoïétine)
- Famille des récepteurs de **cytokines de classe II** (interférons)
- Famille des **récepteurs de TNF**
- Famille des **récepteurs des chimiokines** (ce sont des Rc à 7 domaines transmembranaires)



III- LES CYTOKINES ET CHÉMOKINES QUI MÉDIENT ET RÉGULENT L'IMMUNITÉ INNÉE

1- Réaction inflammatoire : importance du <u>TNF-α</u>	La formation d'un foyer infection induit des changements : activation des macrophages par composés bactériens comme LPS, les cytokines et chemokines. Inflammation : TNF-α libéré par Macrophages modifie l'endothélium : • en induisant la libération des corps de Weibel Palade • qui induisent l'expression de sélectines P et E à la surface de l'endothélium, qui se fixent sur gp sur les PN • et expression forte de ICAM sur l'endothélium inflammatoire et se fixe à LFA-1 qui est instable puis changement et stabilité grâce à IL-8, puis pénétration. Importance de l'immunité innée dans le déclenchement de la réponse adaptative. • I. innée : Pathogène active NK (produit de l'IFN-γ), ce qui active le macrophage (qui produit bcp d'IL-12,) et boucle fondamentale entre IL-12 et interféron gamma. • I. adaptative : macrophage activé qui active les LT, et prolifèrent dans ganglion et deviennent effecteurs et vont sur le lieu de l'infection produire de l'IFN-γ qui active encore plus le macrophage, but = activer au max la macrophage.
2- Le 2nd év. crucial de l'infection est l'activation des CPA pro. (les DC)	Les DC captent l'Ag dans les tissus infectés, et répondent à composés microbiens communs → Différenciation en DC activées (augmentation du mol de classe II et de co-stimulation), et appretement de l'Ag → Pénètrent en grand nombre dans les ganglions, attirées par les chemokines : • SCL et la MIP-3β (produites par le ganglion) • C'est dans la zone T (paracortex) que les DC vont aller. Elles passent par les HEV = veinules à endothélium épais, qu'elles devront traverser pour arriver dans la paracortex.
3- Rencontre entre LT naif et DC	→ dans les tissu lymphoïdes de drainage au niveau du paracortex : la circulation continue des LT naifs à travers ces tissu, permet aux rares T spécifique de rencontrer l'Ag à surface de la DC. les LT pénètrent grâce aussi, à des sélectines, et au Rc de SCL qui est le CCR7.
4- Reconnaissance de l'Ag dans la zone T	Le LT vont tester la surface des DC à la recherche du complexe peptide /CMH qui leur est spécifique • si pas de reconnaissance : T naifs quittent le gg par vaisseau lymphatique efférent • si reconnaissance du complexe par le LT naif → il y a activation de LFA-1 → permet une forte adhérence de la LT à la CD et fin de la migration. • la reconnaissance peptide/CMH /mol de coS, stimule la prolifération et différenciation des T → T effecteurs
5- Recrutement des T effecteur sur le site de l'infection	En plus du recrutement des PN et macrophages, les modifications induites par les cytokines et chimiokines sur la paroi des vaisseaux, permettent aux LT fraîchement activés de pénétrer dans les tissus infectés.
6- Famille des Rc du TNF	Dans ces récepteurs il y a un death domain → domaine d'action du TNF qui entraîne la mort de la cellule. (Autres Rc avec death domaine : ceux de Fas, et CD40) TNF et récepteurs : TNFα et β se fixent sur les Rc différents • TNF-α : en cas de production aiguë de TNF-α → actions systémiques comme induction de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 et IL-6 → peut aller jusqu'au choc septique, thrombose (d'où TNF : tumor necrosis factor), fièvre
7- L'IL-1 : autre cytokine inflammatoire	La principale source est les PNN, monocytes, macrophages • Se fixe sur la famille des récepteurs aux Ig, • a la même fonction de TNF-α → inflammation et migration des PN et monocytes.
8- Chemokines <i>IL-8 (CXCR1)</i> <i>SCL (CCR7)</i> <i>MIP-3b</i> <i>CXCL13 (CXCR5)</i>	→ guident toutes les localisations des populations cellulaires Impliquées dans la réponse inflammatoire, l'adressage, l'extravasation • IL-8 et CXCR1 est son Rc sur le neutrophile • ou SCL et CCR7 (sur LT et DC donc) Les cellules stromales (et cellules résidentes) produisent des chemokines. Dans la zone T (rôle : attirer les LT et DC), grâce à la protéine SCL (prod par c. stromales et endothéliales des HEV) Le DC matures résidentes sécrètent SCL et MIP-3b – participent à l'attraction. Les LB expriment aussi (plus faiblement) le Rc CCR7, qui explique leur chemin de migration : d'abord zone T puis les follicules → car il y a une interaction entre T et B. l'activation par les Ag fait que les B et T ont des échanges. Les DC folliculaires produisent CXCL13 • Mais les LB continuent leur chemin et sont attirés dans les follicules par CXCL13 (= BLC : bilymphocyte chemokine) pour laquelle les B expriment constitutivement CXCR5 • Les LT expriment aussi faiblement de CXCR5 ce qui explique leur passage dans les follicules pour participer à la formation des centres germinatifs.
9- Activités biologiques de l'IL-12 : <i>boucle IL-12 INF-γ (entre NK, LT, et macrophages/DC)</i>	IL-12 se fixe sur un Rc qui appartient à la famille des cytokines de types I (ou hématopoïétines) • Macrophage et DC, sécrètent rapidement de l'IL-12 • dialogue entre macrophage activé et NK : - macrophage active NK par IL-12, et en réponse le NK sécrète INF-γ. • Lorsque le macrophage ou DC produisent IL-12 qui activent les LT (qui produiront alors de l'INF-γ, qui activeront d'autres macrophages) → boucle IL-12 / INF-γ (entre NK, LT, et macrophages/DC). • → IL-12 augmente de cytotoxicité des NK et des LT CD8.  <pre> graph TD M((macrophage)) -- IL-12 --> NK((cellules NK)) M -- IL-12 --> LT((LT activé)) NK -- INF-gamma --> M LT -- INF-gamma --> M </pre>

10- Les interférons deux familles = type 1 et type 2.	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="355 154 435 331">Type 1</td><td data-bbox="435 154 1436 331"> inféron α et β. Produite par les phagocytaires : monocytes/macrophages et cellules dendritiques. → lorsqu'une cellule est infectée, produit INF de type 1, qui a une activité anti-virale → activent les cellules NK → Stimulent la différenciation des LT en Th1 (car ils stimulent l'immunité à médiation cellulaire) → favorisent le maintien des lymphocytes dans les ganglions pour avoir une meilleure présentation. </td></tr> <tr> <td data-bbox="355 331 435 622">Type 2</td><td data-bbox="435 331 1436 622"> interféron γ, production par les NK et les T. Rôle central dans l'immunité innée ET adaptative : • L'activation des macrophages et la destruction des bactéries à multiplication intra-vésiculaire. Recrutement sur le site de l'infection → augmentation de l'activité bactéricide, de CMHII, B7, CD40, TNFR. • Rôle dans l'orientation Th1 dès l'installation de l'immunité innée. • Rôle dans commutation isotypique (changement de classe des Ig) → il induit la synthèse d'Ac opsonisant, qui augmentent la phagocytose par les macrophages. • Rôle dans l'immunité anti-virale assurée par les LT CD8 cytotoxiques. : → augmentation de l'expression des CMHI (et de LMP2, LMP7, TAP 1 et 2) → de façon à améliorer l'appretement et la présentation des peptides. </td></tr> </table>	Type 1	inféron α et β. Produite par les phagocytaires : monocytes/macrophages et cellules dendritiques. → lorsqu'une cellule est infectée, produit INF de type 1, qui a une activité anti-virale → activent les cellules NK → Stimulent la différenciation des LT en Th1 (car ils stimulent l'immunité à médiation cellulaire) → favorisent le maintien des lymphocytes dans les ganglions pour avoir une meilleure présentation.	Type 2	interféron γ, production par les NK et les T. Rôle central dans l'immunité innée ET adaptative : • L'activation des macrophages et la destruction des bactéries à multiplication intra-vésiculaire. Recrutement sur le site de l'infection → augmentation de l'activité bactéricide, de CMHII, B7, CD40, TNFR. • Rôle dans l'orientation Th1 dès l'installation de l'immunité innée. • Rôle dans commutation isotypique (changement de classe des Ig) → il induit la synthèse d'Ac opsonisant, qui augmentent la phagocytose par les macrophages. • Rôle dans l'immunité anti-virale assurée par les LT CD8 cytotoxiques. : → augmentation de l'expression des CMHI (et de LMP2, LMP7, TAP 1 et 2) → de façon à améliorer l'appretement et la présentation des peptides.
Type 1	inféron α et β. Produite par les phagocytaires : monocytes/macrophages et cellules dendritiques. → lorsqu'une cellule est infectée, produit INF de type 1, qui a une activité anti-virale → activent les cellules NK → Stimulent la différenciation des LT en Th1 (car ils stimulent l'immunité à médiation cellulaire) → favorisent le maintien des lymphocytes dans les ganglions pour avoir une meilleure présentation.				
Type 2	interféron γ, production par les NK et les T. Rôle central dans l'immunité innée ET adaptative : • L'activation des macrophages et la destruction des bactéries à multiplication intra-vésiculaire. Recrutement sur le site de l'infection → augmentation de l'activité bactéricide, de CMHII, B7, CD40, TNFR. • Rôle dans l'orientation Th1 dès l'installation de l'immunité innée. • Rôle dans commutation isotypique (changement de classe des Ig) → il induit la synthèse d'Ac opsonisant, qui augmentent la phagocytose par les macrophages. • Rôle dans l'immunité anti-virale assurée par les LT CD8 cytotoxiques. : → augmentation de l'expression des CMHI (et de LMP2, LMP7, TAP 1 et 2) → de façon à améliorer l'appretement et la présentation des peptides.				
11- Activité biologique de IL-10	= cytokine anti-inflammatoire • Inhibe la production de IL-12 et INF-γ → freine la réponse immune • inhibe l'expression des molécules de costimulation et de CMHII • <i>cytokine clé des T régulateurs.</i>				
12- Autres cytokines de l'immunité innée	• IL-6 produite par phagocytes mononucléés, le stroma médullaire → stimule la granulopoïèse (car les PN ont une durée de vie courte), • IL-15 produite par phagocytes mononucléés, le stroma médullaire → cytokine clé de la différenciation NK • IL-18 → augmente la production de IFN-γ par les LT (effet synergique avec IL-12) <i>TNF est la première des cytokines sécrétée, suivie de très près par IL-1, et ensuite IL-12 (et boucle IL-12 / IFN-gamma)</i>				

IV- CYTOKINES IMPLIQUÉES DANS L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE.

- un LT a reconnu son peptide spécifique, et un macrophage a fait sa présentation antigénique
- le LT va produire de l'IL-2, et générer un clone spécifique = Th0 (T pas encore orientées vers une voie).

Pour s'orienter → en fonction de l'environnement cytokinique → rôle majeur de l'IL-2

1. IL-2	Se fixe sur un Rc type famille de Rc à l'interleukine 2, avec chaîne γ -commune. C'est un Rc trimérique l'IL2 après activation du LT, va être produite au niveau de la synapse immunologique → le LT va exprimer le gène à l'IL-2 ET son Récepteur (elle a une action autocrine/paracrine) Activité biologique : • c'est le facteur de survie, croissance (expansion clonale) et prolifération, différenciation des LT. • Orientation vers les T régulateurs • Active les cellules NK • Pic de sécrétion 12h après l'activation antigénique.		
2. Profil cytokiniques des sous pop. T helper ou auxiliaire CD4+	La réponse immune à un pathogène particulier doit induire des fonctions effectrices appropriées pour éliminer le pathogène - neutralisation d'une toxine bactérienne soluble nécessite des Ac - si virus ou bactérie intracellulaire nécessite une cytotoxicité médiée par une cellule Th : cellules déterminant le type de réponse immunitaire à un Ag donnée, par des profils de sécrétion de cytokines différents en fonction de la sous-population T_H <table border="1"> <tr> <td data-bbox="355 1424 411 1480">Th1 et Th2</td><td data-bbox="411 1424 1436 2051"> Les deux sous pop. de CD4+ se distinguent en fonction des cytokines qu'elle sécrètent (sont responsables de leurs caractéristiques fonctionnelles) : Th1 (produit IFN-γ et IL-2) → réponse immune à médiation cellulaire • production d'IgG opsonisants, associée au déclenchement d'une infl. excessive et des lésions tissulaires Th2 (produit IL-4, IL-5) → réponse humorale. • stimule l'activation et la différenciation des PNE • favorise un profil de commutation de classe induisant des IgE et IgG qui n'activent pas le complément, Ac neutralisant et pas opsonisants : important dans les infections à bactéries à multiplication extracellulaire et leurs toxines, réactions allergiques et infections parasitaires. IL-4 • se fixe à Rc à IL-2 avec chaîne gamma commune. • C'est la cytokine clé de la sous-population Th2. • Inhibe l'orientation vers la différenciation Th1 • et induit la commutation isotypique vers IgE et IgG particulières neutralisantes. IL-5 • production par Th2 et mastocytes • rôle important de l'action des PNE lors des infections helminthiques • le produit IgE induite par IL4 s'articule avec la différenciation et l'activation des PNE par IL-5 - les PNE possèdent les Rc pour le fragment Fc des IgE - les PNE vont être activés et relarguer des médiateurs toxiques pour le parasite. IL-13 • synergise avec IL4 et IL5 dans les réactions allergiques ou inflammatoires • oriente la commutation isotypique vers la production d'IgE et IgG4. • Joue un rôle dans le processus de cicatrisation avec les phases inflammatoires, notamment au niveau pulmonaire. </td></tr> </table>	Th1 et Th2	Les deux sous pop. de CD4+ se distinguent en fonction des cytokines qu'elle sécrètent (sont responsables de leurs caractéristiques fonctionnelles) : Th1 (produit IFN- γ et IL-2) → réponse immune à médiation cellulaire • production d'IgG opsonisants, associée au déclenchement d'une infl. excessive et des lésions tissulaires Th2 (produit IL-4, IL-5) → réponse humorale. • stimule l'activation et la différenciation des PNE • favorise un profil de commutation de classe induisant des IgE et IgG qui n'activent pas le complément, Ac neutralisant et pas opsonisants : important dans les infections à bactéries à multiplication extracellulaire et leurs toxines, réactions allergiques et infections parasitaires. IL-4 • se fixe à Rc à IL-2 avec chaîne gamma commune. • C'est la cytokine clé de la sous-population Th2. • Inhibe l'orientation vers la différenciation Th1 • et induit la commutation isotypique vers IgE et IgG particulières neutralisantes. IL-5 • production par Th2 et mastocytes • rôle important de l'action des PNE lors des infections helminthiques • le produit IgE induite par IL4 s'articule avec la différenciation et l'activation des PNE par IL-5 - les PNE possèdent les Rc pour le fragment Fc des IgE - les PNE vont être activés et relarguer des médiateurs toxiques pour le parasite. IL-13 • synergise avec IL4 et IL5 dans les réactions allergiques ou inflammatoires • oriente la commutation isotypique vers la production d'IgE et IgG4. • Joue un rôle dans le processus de cicatrisation avec les phases inflammatoires, notamment au niveau pulmonaire.
Th1 et Th2	Les deux sous pop. de CD4+ se distinguent en fonction des cytokines qu'elle sécrètent (sont responsables de leurs caractéristiques fonctionnelles) : Th1 (produit IFN- γ et IL-2) → réponse immune à médiation cellulaire • production d'IgG opsonisants, associée au déclenchement d'une infl. excessive et des lésions tissulaires Th2 (produit IL-4, IL-5) → réponse humorale. • stimule l'activation et la différenciation des PNE • favorise un profil de commutation de classe induisant des IgE et IgG qui n'activent pas le complément, Ac neutralisant et pas opsonisants : important dans les infections à bactéries à multiplication extracellulaire et leurs toxines, réactions allergiques et infections parasitaires. IL-4 • se fixe à Rc à IL-2 avec chaîne gamma commune. • C'est la cytokine clé de la sous-population Th2. • Inhibe l'orientation vers la différenciation Th1 • et induit la commutation isotypique vers IgE et IgG particulières neutralisantes. IL-5 • production par Th2 et mastocytes • rôle important de l'action des PNE lors des infections helminthiques • le produit IgE induite par IL4 s'articule avec la différenciation et l'activation des PNE par IL-5 - les PNE possèdent les Rc pour le fragment Fc des IgE - les PNE vont être activés et relarguer des médiateurs toxiques pour le parasite. IL-13 • synergise avec IL4 et IL5 dans les réactions allergiques ou inflammatoires • oriente la commutation isotypique vers la production d'IgE et IgG4. • Joue un rôle dans le processus de cicatrisation avec les phases inflammatoires, notamment au niveau pulmonaire.		

LES MÉCANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

Regardez : il y a quoi dans l'I à médiation cellulaire ? 2 processus

- Une réponse **cytotoxiques directe** dont le support est les T CD8+, et qui vont agir directement sur la cellule infectée pour la tuer.
- Sinon, on passe par le biais d'une phagocytose : le Th lui ne va pas agir le la pathogène, mais va **aider le macrophage** à tuer le pathogène en sécrétant INF- γ ,

I-IMPORTANCE DE LA RÉPONSE INNÉE DANS LA DÉCLANCHEMENT DE LA REPONSE ADAPTATIVE

Rôle des CPA, macrophage, des cytokines, chimiokines ...

- Induction de la réponse : la CD, capte son pathogène, s'active tout le long de son transit et augmente l'expression de CMH et de son stimulateur → présente l'AG, et produit des cytokines particulières dans le gg → vont faire que le LT va s'orienter vers l'une ou l'autre voie.
 - 1er étape d'activation : sécrétion l'IL-12, qui va encore activer IFN γ et activer les CPA.
 - Le LT effecteur différencié vont aller dans la circulation puis au site de l'infection.

II- LES LYMPHOCYTES T CD4+

1- Orientation de la réponse immunitaire adaptative : les sous pop Th1 Th2 les LT des cellules T CD4

Pour pouvoir se différencier en Th1 il faut des cytokines présentes lors de la première phase de prolifération après l'activation des c. T. La différenciation des T a lieu lors de la première réponse à l'AG dans les tissus lymphoïdes périphériques

→ Les sous pop Th1 et Th2 ont des fonctions différentes :

- **Th1** : essentielles à l'activation des macrophages
- **Th2** : puissant activateur des LB, surtout au cours de la réponse laire)

2- Rôle de IL-12 et INF γ dans la différenciation des Th1 à médiation cellulaire

Les cellules T naives en présence d'IL12 et INF-gamma s'orientent en Th1.

- **IL12** vient des **DC des macrophages** (CPA) activés par le pathogène
- et INF- γ produite par les cellules **NK**, puis aussi par les **CD8**

Rôle de IL12 et INF-g → macrophage reconnaît un pathogène (via TCR à sa surface), il va y avoir production d'INF γ tout au début par la cellule NK, et la CPA va produire de IL12 pour orienter la différenciation du T vers Th1 et va produire à son tour de l'INF γ (active la bactéricide du macrophage, pour augmenter la destruction du pathogène).

Les réponses immunes médiées par les Th1 → ils vont :

1. activer très fortement les macrophages (augmentent leur bactéricide)
→ **Les TH1 vont interagir avec les macrophages : il va y avoir importances des signaux cytokiniques et intervention du couple CD40 CD40L, puisque CD40L qui exprimé sur le LT effecteur une fois qu'il est activé. Le macrophage va recevoir un signal INF γ , et un signal via CD40L.**
2. activent les PNN en sécrétant du TFN
3. induisent la synthèse des Ac fixant le complément (Ac opsoninants)

3- Rôle de IL-4 dans la différenciation des Th2 et immunité à médiation humorale

Quand dans l'environnement il y a moins IL-12 et INF γ , et bcp de **IL4** et **IL6** il va y avoir orientation vers la voie Th2.

- **IL4** vient d'une sous-population particulière : les **cellules NK-T** (c'est un sous-pop de cellules T, activée par certains antigènes glycolipidiques). Lorsque ces cellules NK-T sont activées elles vont sécréter bcp d'IL4 et orienter vers la voie Th2.
- Les mastocytes produisent également de l'IL-4 et orientent la différenciation des LT vers la voie Th2.

Le LT une fois activé se divise, va proliférer en T effectrice (fondamental de IL2)

La signal TCR/CD3 et de costimulation permet l'activation de facteurs de transcription (NFAT, KB ...) vont permettre de stabiliser la prod d'IL2 et son Rc. Après 5 jours → différenciation et expression de beaucoup de molécule d'adhésion (LFA-1, CD2). Il vont **perdre l'expression de la sélectine qui leur permettait de rester dans les ganglions**, et à la place vont exprimer l'intégrine **VLA4**, qui leur permet de se fixer à l'endothélium vasculaire du site de l'infection.

Les réponses immunes médiées par le Th2 :

- Induisent la production d'anticorps neutralisants (rôle important lors de réponse à une bactérie produisant des toxines)
- permettent la production d'IgE
- produisent de l'IL-5 pour activer les éosinophiles → rôle important dans la lutte anti-parasitaire.

Balance TH1/TH2 : les cytokines produites par l'une des 2 voies inhibe l'autre voie :

- **ex IL4 inhibe voie Th1**
- **et INF- γ inhibe l'orientation vers Th2**

7- Fonction de Th17 (pas à savoir)

les Th0 vont s'orienter vers les sous pop qui ont la capacité d'orienter la fin immunitaire en sécrétant un cocktail de cytokines, mais ce n'est pas si tranché. Finalement on s'est aperçu que les Th0 peuvent se polariser vers des cellules qui produisent de IL23 et IL17., et vont agir sur plusieurs cibles → c'est une voie très pro-inflammatoire (on la retrouve dans certaines maladies allergiques, respiratoires, ou immunes).

II- LES LYMPHOCYTES T CD8+ : LES LT CYTOTOXIQUES

Les T CD8 sont capables d'entraîner une cytotoxicité directe de la cible : une lyse directe de la cible.

- Par reconnaissance spécifique de l'antigène, puis exocytose des granules de la CTL

Voie des perforines et granzymes :

- Dans la CTL, il y a des granules qui contiennent de la **perforine, de la granzyme**. Lorsqu'il y a activation du LT, il y a dégranulation → ce qui va déclencher une **cascade enzymatique faisant intervenir des caspases**, qui vont induire l'**apoptose de la cellule cible**.
→ Dès le contact le CD8 est capable d'activer l'apoptose via des caspases.

Il y a une autre possibilité : la voie Fas – Fas-ligand

- Fas étant un Rc de mort cellulaire qui va lorsqu'il est activé par son ligand, va induire l'activation des caspases et la mort cellulaire.

LES MÉCANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

I-INTRODUCTION

Toujours besoin de défendre le milieu extra-c. C'est la réponse immunitaire qui le permet via la sécrétion d'anticorps

→ évite l'extension de la maladie

→ Les LB sont activés et produisent différents Ac qui vont avoir différentes fonctions, et vont avoir besoin de T helper.

II- ACTIVATION THYMO-DÉPENDANTE DES LB

La CPA, va activer les LT helper, il va y avoir ensuite une coopération avec le LB qui va pouvoir se différencier pour produire les Ac qu'il doit produire

→ Se passe dans les organes lymphoïdes secondaires (dans le paracortex = zone T), puis dans les follicules il y a les LB et dans le centre germinatif se passe la fin de la différenciation B.

→ A la zone frontière entre paracortex et follicule

1- Activation des LT et LB par l'Ag, et coopération T-B.

- Le LT va reconnaître son Ag et va s'orienter vers la voie helper adéquate, et va migrer au bord du follicule (à la jonction).
- Pendant ce temps le LB lui aussi est activé.

Et à la jonction paracortex et follicule, il va y avoir activation du LB par le LT : on appelle ces T les T folliculaires helper.

Activation des LB : par 3 signaux.

Signal 1	l'activation du BCR (toujours : il a besoin de signaux) - expression augmentée de CMHII et B7 (pour que le LB soit plus performant) - endocytose appropriée et présentation de l'Ag - Présentation de l'Ag au LT folliculaire → activation de LT folliculaire (reconnaît l'Ag)
Signal 2	Le LT folliculaire va pouvoir augmenter l'expression de CD40L, qui va se fixer sur le CD40 à la surface du LB = signal fondamental que doit recevoir le LB → augmentation de l'expression des Rc au cytokines (Le LB exprime constitutivement le Rc CD40, en revanche la régulation c'est que CD40L est exprimé sur le LT <u>activé</u> .)
Signal 3	le LT va produire des cytokines et fini d'activer la LB

Il y a des déficits immunitaires caractérisés par des mutations de CD40 ou CD40L → la coopération T-B ne se fait plus (il n'y aura que la production d'IgM). Signal important pour permettre la commutation isotypique.

2- Migration dans un centre germinatif : mitose et maturation

On rentre dans le centre germinatif → étape de **prolifération accrue** pendant laquelle il y a **hypermutation somatique** (modification du domaine variable de l'Ig pour augmenter l'affinité de l'Ac) et ensuite **ces LB qui expriment un nouveau Ig muté** vont aller tester son affinité avec des CD folliculaires :

- Si l'affinité est moins bonne → apoptose,
- Si l'affinité est accrue → la cellule est sélectionnée et va se transformer en plasmocyte, et en cellule B mémoire.

Dans le centre germinatif, il y a aussi la **commutation de classe** → **la capacité à changer d'isotypique** (le domaine constant de l'Ig), → on va passer de l'IgM à une IgA, IgG, IgE → **Importance du contexte cytokinique pour faire la commutation isotypique : le type de cytokine détermine l'isotype qui sera produit (IL-4 joue un rôle fondamental dans l'orientation des IgE)**

En attendant tout ce processus, les LB dans le centre germinatif augmentent leur affinité, **dans follicule primaire → production de plasmocytes** qui vont produire des **IgM** → très vite les IgM vont aller à la rescousse de la réponse innée en cours → **capacité d'activer le complément**

La cinétique des réponses primaire et secondaire :

- 1er exposition à l'Ag** → 1eres Ig produites = IgM, puis production d'IgG. Il y a production de plasmocytes à vie courte et à vie longue (vont dans le MO), et le LB mémoire.
- Après la 2ème exposition à l'Ag** : il va y avoir production beaucoup plus rapide d'Ig par les plasmocytes à vie longue et les LB mémoire.
- Les plasmocytes à vie longue migrent vers la MO, et y reçoivent des signaux indispensables à leur survie → ils sont responsables de la production pendant de très nombreuses années d'Ac de haute affinité.

III- FONCTIONS EFFECTRICES DES ANTICORPS.

Neutralisation des pathogène et les toxines	Se fixent au pathogène pour empêcher leur pénétration dans les cellules, ou aux toxines - Pour pénétrer dans les cellules le pathogène se fixe sur des molécules à la surface de la cellule cible. Les Ac qui s'y fixent les neutralisent. L'Ac empêche l'infection de cellules adjacentes - De la même façon les toxines se fixent sur un Rc cellulaire pour agir : l'Ac bloque la liaison de la toxine à son Rc et va avoir un rôle neutralisant.				
Opsonisation médiée par les Ac et la phagocytose	Recouvrement de la surface d'un pathogène pour en augmenter la phagocytose. Une fois fixée les Ac vont être reconnus par les Rc Fc des phagocytes → activation de ces phagocytes qui portent des Rc spécifiques de la partie Fc des Ac d'un isotype particulier → reconnaissance des pathogènes et attaque des pathogènes extra-c. résistants. - Ces cellules accessoires sont les macrophages et PNN, mais également les cellules NK, les PNE, PNE, mastocytes, qui après activation libèrent les médiateurs lorsque leur Rc Fc se lie aux anticorps. <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>A- Opsonisation d'un pathogène par les IgG</td><td>Les macrophages expriment un Rc = Rc FcγR1 : reconnaît le domaine Fc des IgG. Une fois que les IgG qui ont lié le pathogène se fixent sur le Rc il va y avoir phagocytose.</td></tr> <tr> <td>B- Récepteur Fc des leucocytes et phagocytes.</td><td> Composé de plusieurs chaînes pour reconnaître l'Ag (dom. intra-cyt. court) et transduire le signal - Les récepteurs qui vont reconnaître les IgG : FcγR - les Rc qui vont reconnaître les IgA : FcαR - Les Rc qui vont reconnaître les IgE : FcεR (exprimé à la surface des PNB et PNE : logique) </td></tr> </table>	A- Opsonisation d'un pathogène par les IgG	Les macrophages expriment un Rc = Rc FcγR1 : reconnaît le domaine Fc des IgG. Une fois que les IgG qui ont lié le pathogène se fixent sur le Rc il va y avoir phagocytose.	B- Récepteur Fc des leucocytes et phagocytes.	Composé de plusieurs chaînes pour reconnaître l'Ag (dom. intra-cyt. court) et transduire le signal - Les récepteurs qui vont reconnaître les IgG : FcγR - les Rc qui vont reconnaître les IgA : FcαR - Les Rc qui vont reconnaître les IgE : FcεR (exprimé à la surface des PNB et PNE : logique)
A- Opsonisation d'un pathogène par les IgG	Les macrophages expriment un Rc = Rc FcγR1 : reconnaît le domaine Fc des IgG. Une fois que les IgG qui ont lié le pathogène se fixent sur le Rc il va y avoir phagocytose.				
B- Récepteur Fc des leucocytes et phagocytes.	Composé de plusieurs chaînes pour reconnaître l'Ag (dom. intra-cyt. court) et transduire le signal - Les récepteurs qui vont reconnaître les IgG : FcγR - les Rc qui vont reconnaître les IgA : FcαR - Les Rc qui vont reconnaître les IgE : FcεR (exprimé à la surface des PNB et PNE : logique)				

Activation du complément	C'est une des fonctions majeures de la réponse humorale. Via des 3 voies d'activation du complément
ADCC : cytotoxicité dépendante des Ac	Par les NK (qui ont un rôle dans l'immunité adaptative et innée) On a une cellule (qui a des Ag viraux à sa surface) qui se recouvre d'Ac spécifiques. Les Ac vont être reconnus grâce à leur domaine Fc, ils vont se fixer sur les Rc FcγR3 exprimé à la surface des NK, et les NK vont tuer la cellule cible grâce à leurs granules perforine, granzymes (comme les CTL). L'Ac fait le pont entre la cellule cible et la NK. Le Rc FcγR3 c'est le CD16.

TOLÉRANCE



L'objectif de ce cours n'est pas de comprendre les détails, mais simplement de consolider les mécanismes de réponses immunes et comment ils sont contrôlés. La tolérance centrale est une chose, mais il y a des mécanismes cruciaux de tolérance périphériques : pour éviter aux cellules auto-réactives de proliférer.

La tolérance se définit comme étant **l'absence de réponse spécifique à un antigène**. Elle permet la distinction du soi et du non soi, mais n'est **pas programmée génétiquement** → fait l'objet d'un apprentissage.

II- CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ET MÉCANISME DE TOLÉRANCE

Mécanisme de tolérance :	• élimination des cellules à certains stades de leur développement • séquestration des Ags du soi dans certains tissus : isolés • Suppression de la réponse des T autoréactifs si les Ag du soi sont présentés dans un site « privilégié » • Anergie des T auto-réactives qui sont alors incapables de répondre • maintient d'un état de tolérance aux Ag du soi par des processus de régulation : intervention des LT régulateurs.
La destinée des T auto-réactifs dépend de nombreux facteurs :	• le stade de maturation doit être inhibé. • L'affinité du Rc pour l'Ag • la nature de l'Ag, sa concentration et sa localisation tissulaire
Dans les org lympho centraux : tolérance centrale	• si reconnaissance de l'Ag du soi : apoptose et pour les LB (receptor editing), et pour les T → développement des Treg (empêche l'activation des cellules T auto-réactives)

III- LA TOLÉRANCE DES LT

tolérance centrale	A cours du dev. T dans le thymus, les T ne sont pas que effecteurs mais aussi rég → production de Treg. Les précurseurs sont éduqués pour devenir dépendants du CMH du soi pour leur survie (restriction au CMH imposée à la reconnaissance par les T) → dépend de différents points de contrôle
Tolérance périphérique	Dans certains tissus l'Ag est séquestré : • inaccessible physiquement/fonctionnellement : barrière physique/jamais présenté par la CPA. • Le cerveau, l'oeil et le testicule (sites privilégiés), sont protégés par des mécanismes régulateurs → production locale de cytokines : TGF-β et IL-10 Dans le cas général !!: l'homéostasie périphérique est maintenue grâce à l'apoptose, quand la réponse immunitaire est devenue inutile, il y a mort des LT → l'apoptose joue un rôle central dans l'élimination des T devenus inutiles. Permet aussi l'élimination des T dotés d'une forte avidité pour l'antigène, par 2 mécanismes : • soit MCIA (mort cellulaire induite par activation répétée): l'activité répétée par l'Ag induit l'activation de Fas → se passe à la fin de la réponse immunitaire, c'est le cas d'un auto-antigène sans signaux de costimulation → le LT va mourir • soit MCP : mort cellulaire passive : élimination de l'Ag (guérison) prive les c. des stimuli essentiels type IL2 → mort. Le LT qui va reconnaître un autoantigène n'a pas de signaux de costimulation. Une CPA immature ne va pas avoir beaucoup de signaux de costimulation (car elle a besoin de reconnaître des motifs de pathogène pour être activée, et là elle va up-réguler les CMH et B7, et donc le LT va être présenté un Ag et un signal de costimulation = contexte infectieux). Quand reconnaissance de l'Ag du soi : il va y avoir implication de Rc de mort, à l'induction de protéines pro-apoptotiques → il y a orientation vers l'apoptose. L'équilibre homéostatique est nécessaire à la prévention des réponses lymphoprolifératives aux Ag étrangers et du soi. Anergies des LT : • Si pas de contexte infectieux (pas de B7) → uniquement le peptide antigénique et aucune réponse du LT → anergie, • Si contexte d'expression de CTLA4 → Rc inhibiteur et aboutit aussi à l'anergie. Les CD contribuent à la tolérance périphérique. → font elle-même la différence entre un Ag du soi et un Ag microbien • Les DC matures en présentant l'Ag activent les LT et augmentent leur survie • Les DC immatures qui présentent l'Ag → apoptose, anergie ou génération de Treg

	→ Les T reg jouent un rôle crucial dans le contrôle des réponses immunes → modèrent la réponse immune. - Ce sont des CD4+, CD25+, Foxp3+, ils sont générés dans le thymus - On a une affinité élevée pour le couple CMH-peptide. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé. Elles vont sécréter des cytokines immunosuppressives TGF-β et IL-10 → suppression directe sur Tnaifs et suppression de la présentation par APC. Passe aussi par un mécanisme d'inhibition via CTLA4.
--	---

IV- LA TOLÉRANCE DES LB

Tolérance centrale	Sélection positive/négative → élimination des clones autoréactifs Et « editing » : en cas de génération d'une Ig autoréactive → changement de réarrangement de chaîne légère pour former une autre Ig potentiellement non-autéactive.
Tolérance périphérique	Phénomène de hypermutation somatique → augmente l'affinité, mais dans le lot des mutations il va y avoir quelques LbBautoréactif qui vont à nouveau apparaître !! La tolérance doit donc être imposée aux LB durant leur développement mais aussi après stimulation Ag L'induction de la tolérance des auto-Ag aboutit à la délétion ou à l'anergie selon l'affinité du BCR et la nature de l'Ag rencontré. Les LB activés sont dans le ganglion, à la frontière du follicule, c'est à cet endroit là que ça se passe. Il va y avoir exclusion folliculaire si le B est encore auto-réactif : • Il y a un mécanisme formidable : certains B autoréactifs vont contribuer à la réponse anti-infectieuse → le système vise l'économie. Si contexte infectieux : l'anergie des B peut être levée en cas de forte avidité et recrutement si la réaction croisée du BCR avec l'Ag étranger est suffisante = niveau supplémentaire de protection anti-infectieuse • En l'absence d'infection les cellules meurent rapidement.