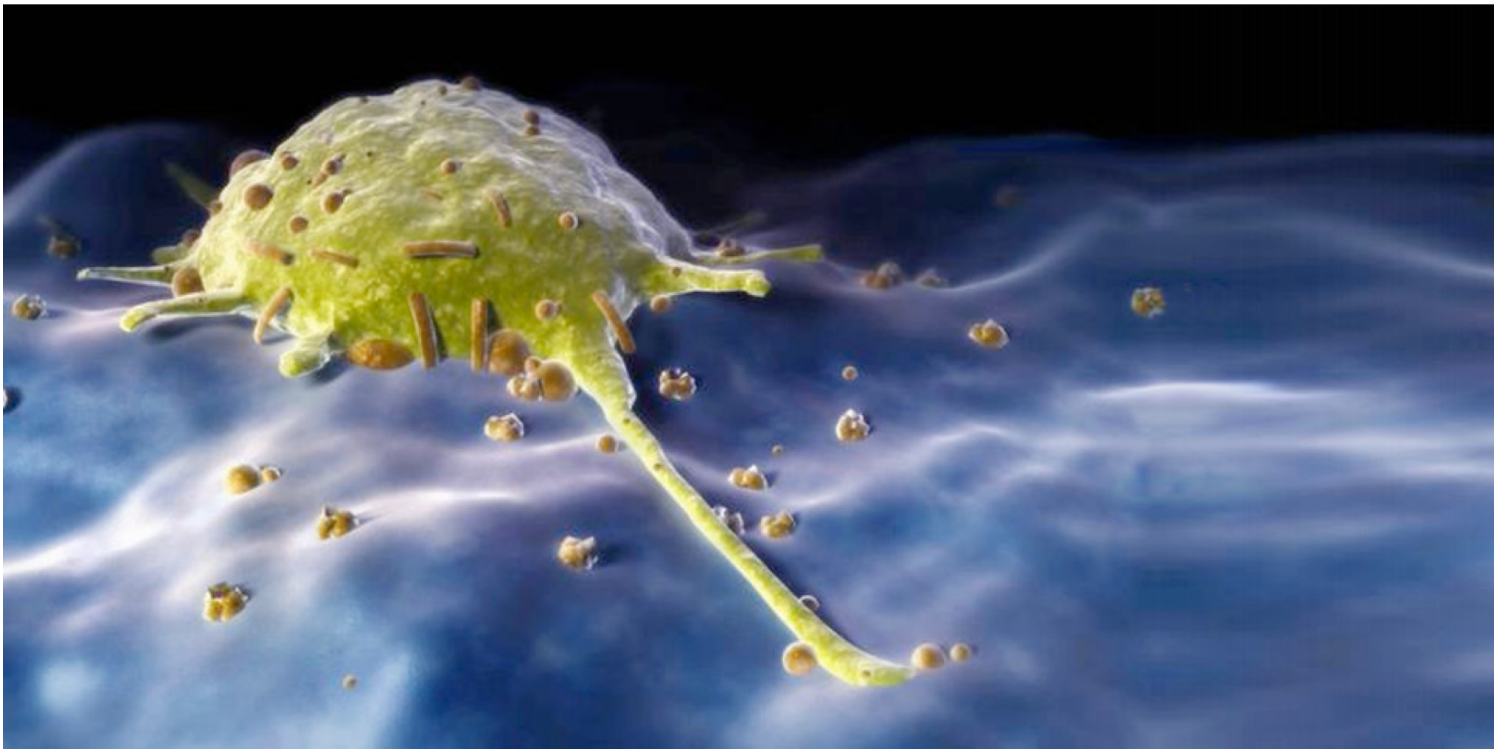


Introduction à l'immunologie:

2^{ème} partie IMMUNITE INNEE



Julien Bertrand, PhD
Département de Pathologie et Immunologie

Définitions

Immunologie:

étude des mécanismes utilisés par notre organisme pour se défendre contre les éléments étrangers (pathogènes, etc...) et les éléments du "soi altéré" (tumeurs).

L'immunité peut être acquise ou innée.

Immunité acquise: récepteurs spécifiques de l'Ag et mémoire immunologique

Immunité innée: récepteurs non-spécifiques et pas de memoire

Immunité innée

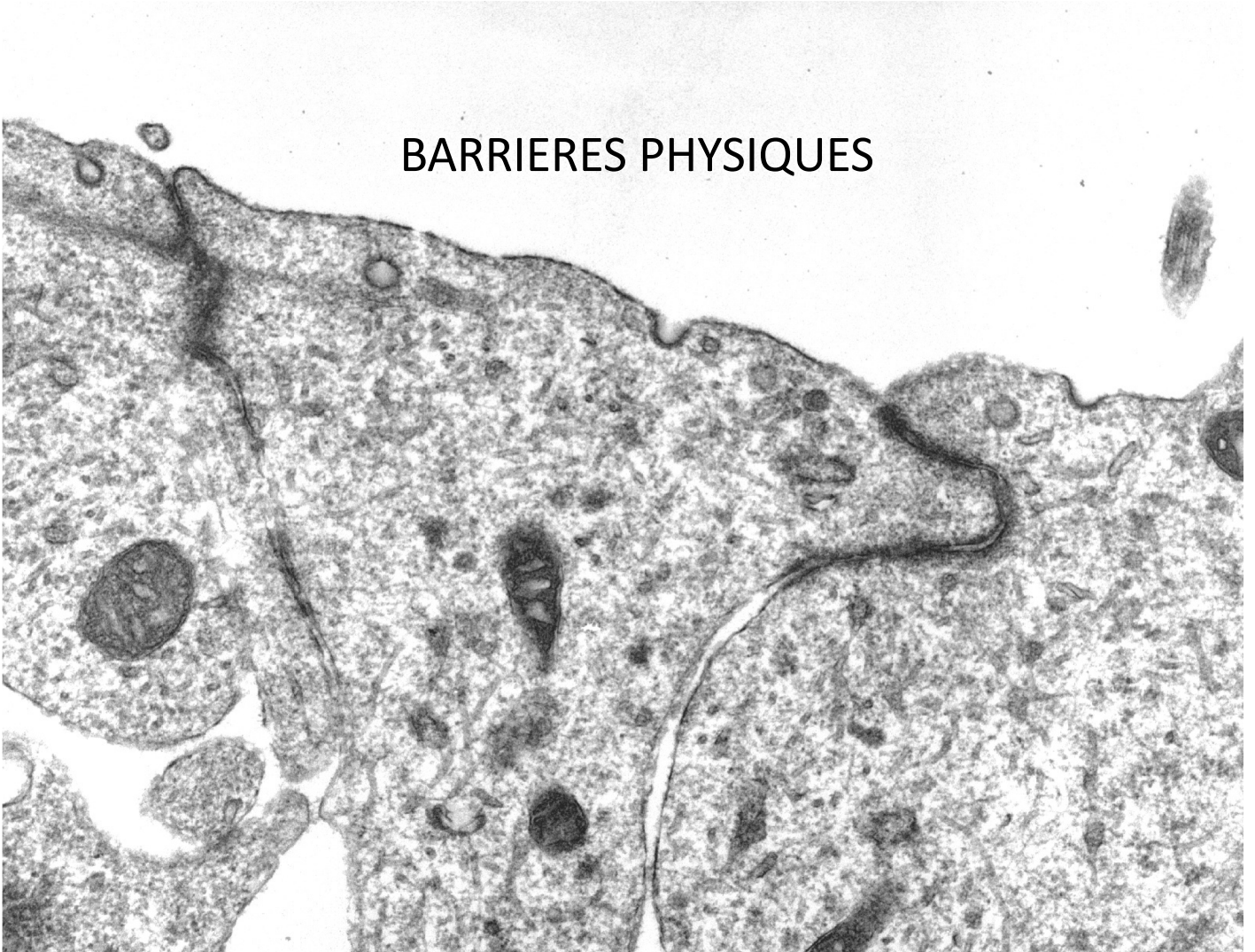
- Différents éléments avec lesquels nous sommes nés
- Toujours présente dans l'organisme (sauf déficits immunitaires)
- Non-spécifique, pas de mémoire immunologique
- Ne devient pas meilleure après l'exposition à l'Ag
- Agit très rapidement après l'entrée du pathogène dans l'organisme

- 2 rôles majeurs: éliminer les pathogènes dès leur apparition
 activer l'immunité acquise (cours de S. Hugues)

Cette immunité comprend:

- Barrières physiques: épithélium, muqueuses
- Protéines sériques: peptides antibactériens, complément, interférons
- Cellules: cellules M, phagocytes, granulocytes, cellules Natural Killer (NK)

BARRIERES PHYSIQUES



Les barrières physiques de notre organisme

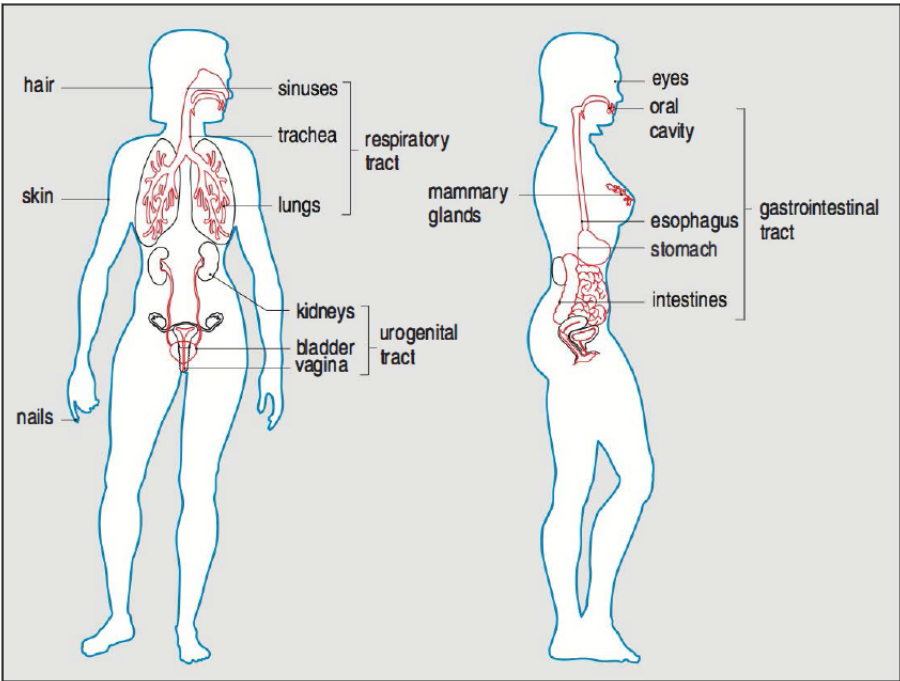
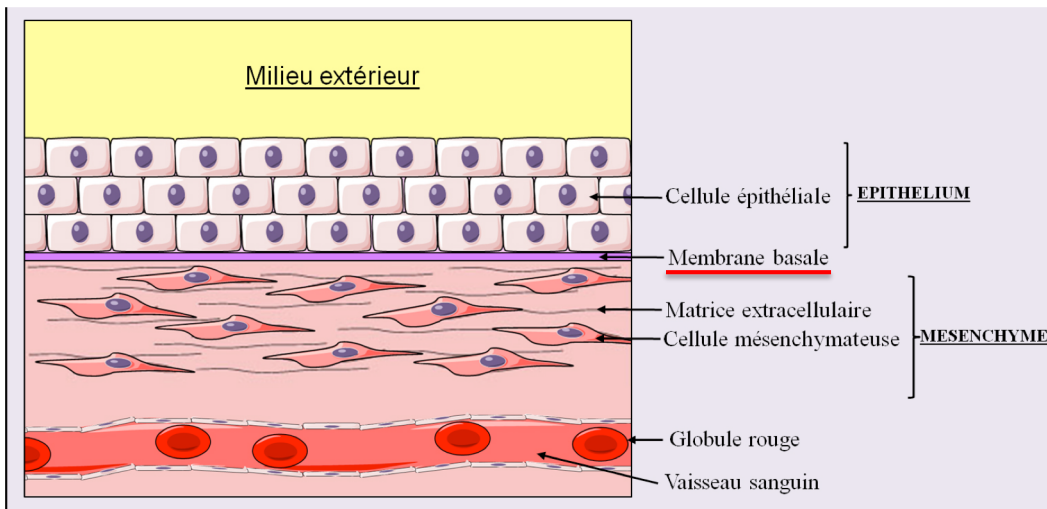


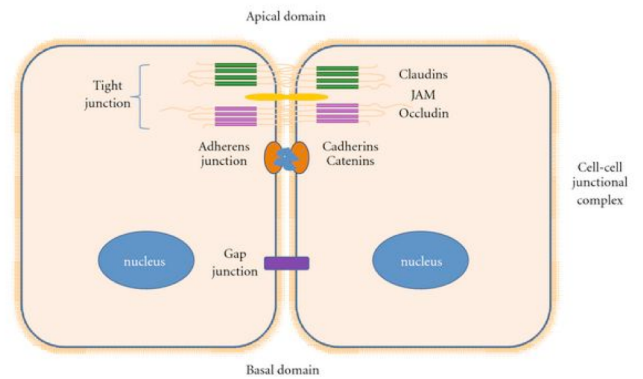
Fig 1.5

Les jonctions serrées contribuent à l'intégrité de notre organisme



De nombreuses protéines contribuent à la formation de jonctions serrées (tight junctions):

Claudines, cadhérines, Caténines, Occludines
 JAM : Junction Adhesion Molecule
 + cytosquelette (filaments d'actine)



L'immunité innée liée aux epitheliums

	Skin	Gastrointestinal tract	Respiratory tract	Urogenital tract	Eyes
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions				
	Flow of fluid, perspiration, sloughing off of skin	Flow of fluid, mucus, food, and saliva	Flow of fluid and mucus, e.g., by cilia Air flow	Flow of fluid, urine, mucus, sperm	Flow of fluid, tears
Chemical	Sebum (fatty acids, lactic acid, lysozyme)	Acidity, enzymes (proteases)	Lysozyme in nasal secretions	Acidity in vaginal secretions Spermine and zinc in semen	Lysozyme in tears
	Antimicrobial peptides (defensins)				
Microbiological	Normal flora of the skin	Normal flora of the gastrointestinal tract	Normal flora of the respiratory tract	Normal flora of the urogenital tract	Normal flora of the eyes

Desquamation
Acidité de la sueur

pH acide
Enzymes digestives
Flore intestinale
Péristaltisme
Cellules M

Mucus
Ciliature
Respiration

Flot de liquides
Sécrétions vaginales acides

Larmes (lysozymes)
Actions mécaniques (paupières)

α -défensines (paneth cells – intestin), β -défensines (skin): actions bactériolytiques

Voir Fig 2.1

Le cas particulier de l'épithélium gastro-intestinal: les cellules M

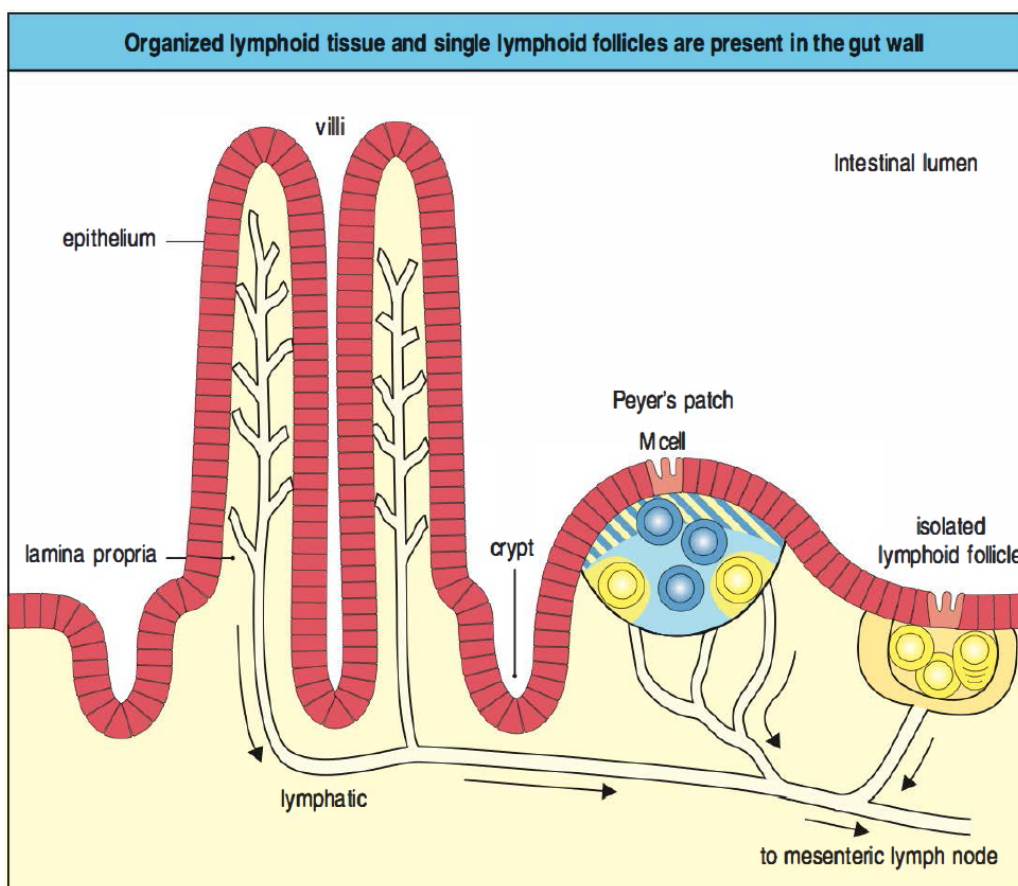
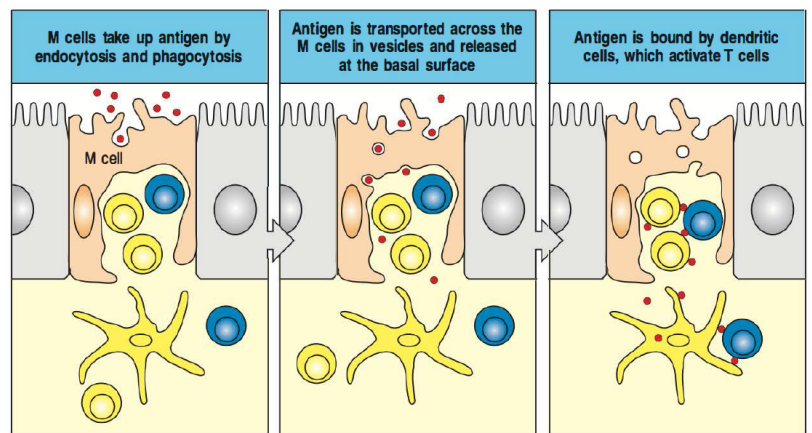


Fig 10.7

Le cas particulier de l'épithélium gastro-intestinal: les cellules M

Endocytose/transcytose pour permettre de faire passer les Ag aux cellules immunitaires.



Mécanisme similaire mais avec fixation préalable des IgA

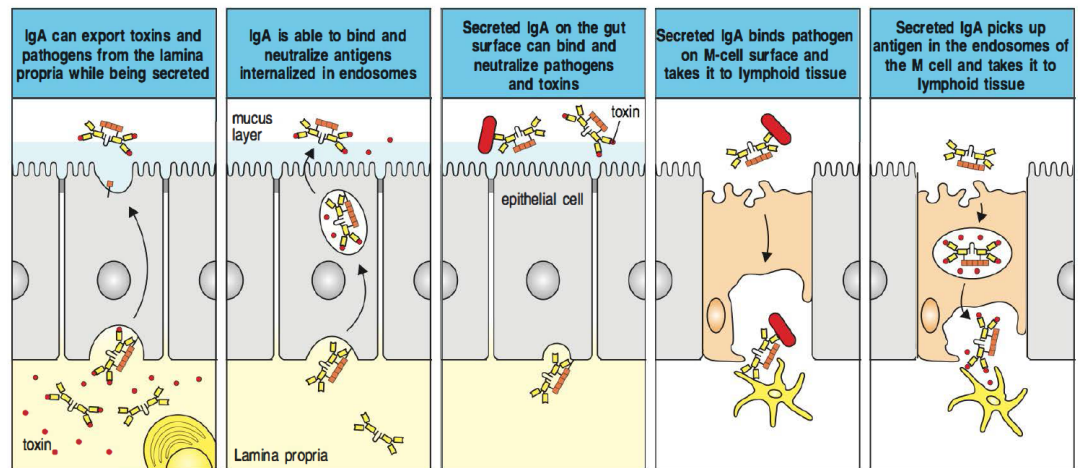


Fig 10.13, 10.18-20

Notre flore bactérienne (peau, intestin, etc...) nous protège contre d'autres pathogènes:

Symbiose bactéries commensales/organisme

La flore occupe la "niche":

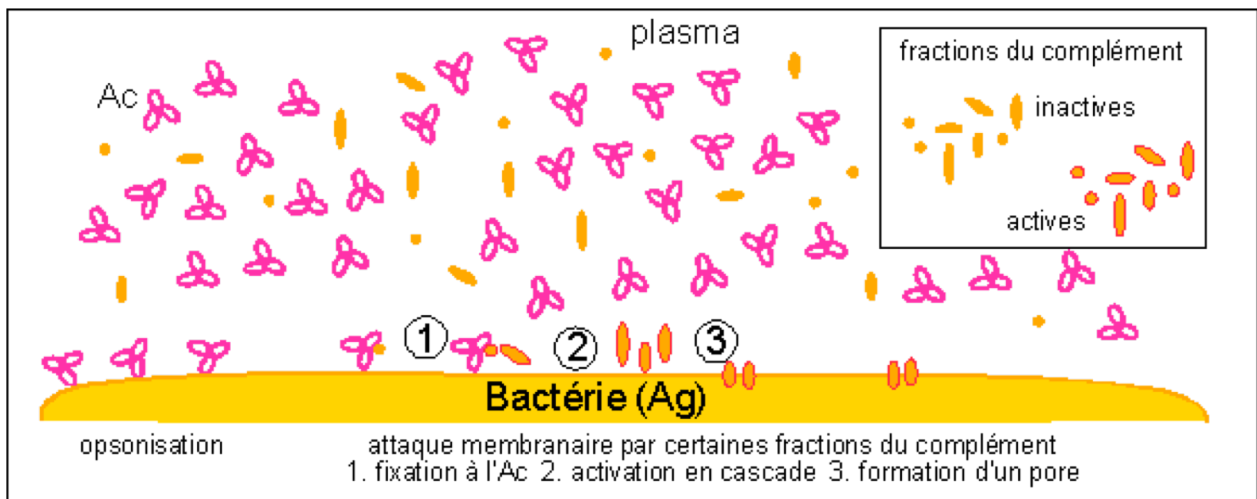
- compétition pour l'espace
- compétition pour les nutriments

Notre flore produit des bactériocines

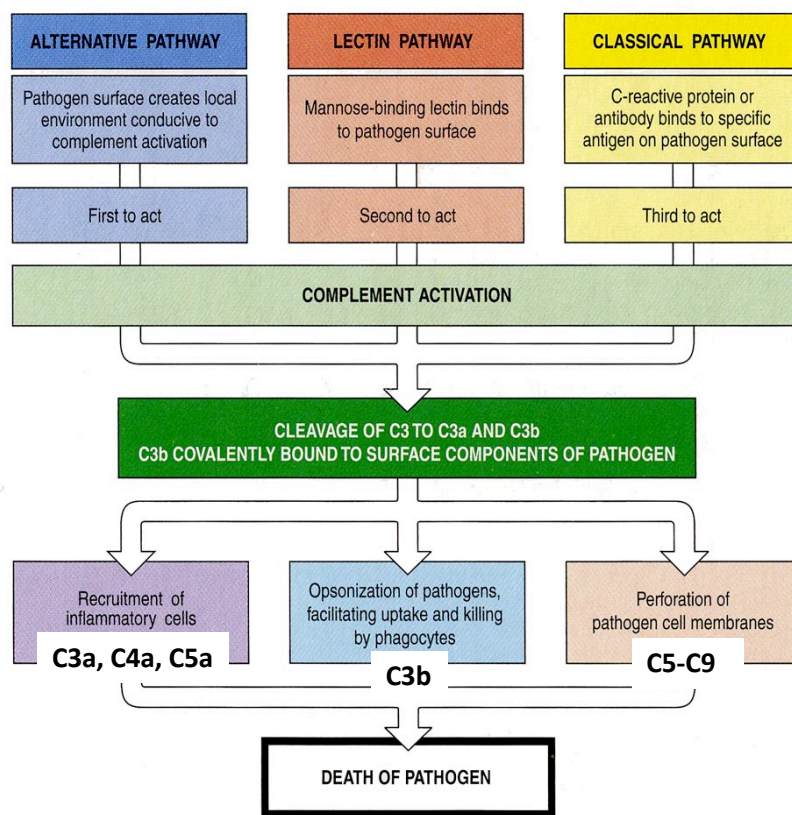
- activité bactéricide (tue d'autres bactéries)
- activité bactériostatique (empêche leur prolifération)

E.Coli dans l'intestin produit des *colicines*.

LE SYSTEME DU COMPLEMENT



Trois voies pour activer le complément



(Cours C. Jandus pour C3a, C4a, C5a)

Fig. 2.5

IgM et IgG peuvent activer le complément (C'): voie classique

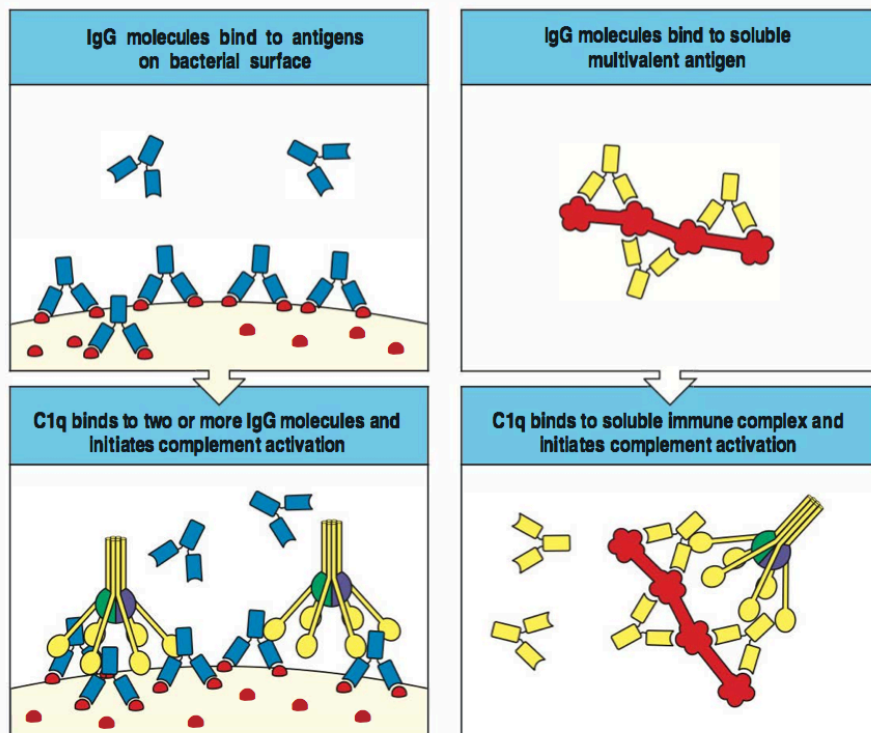
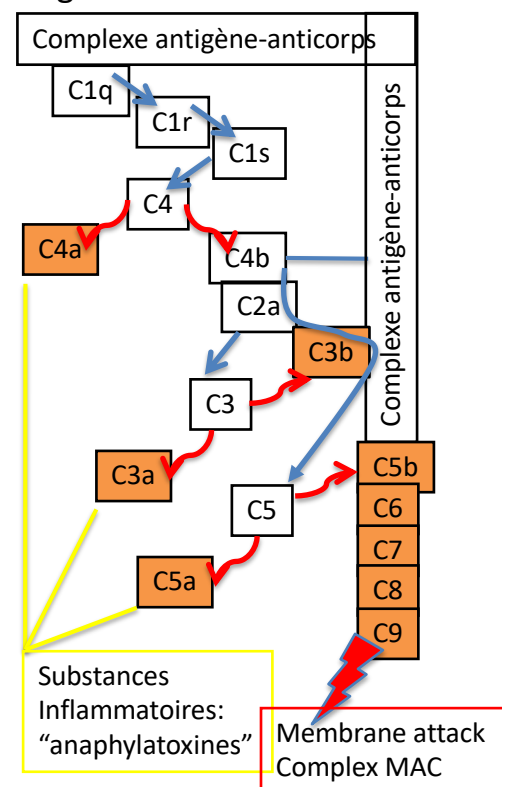
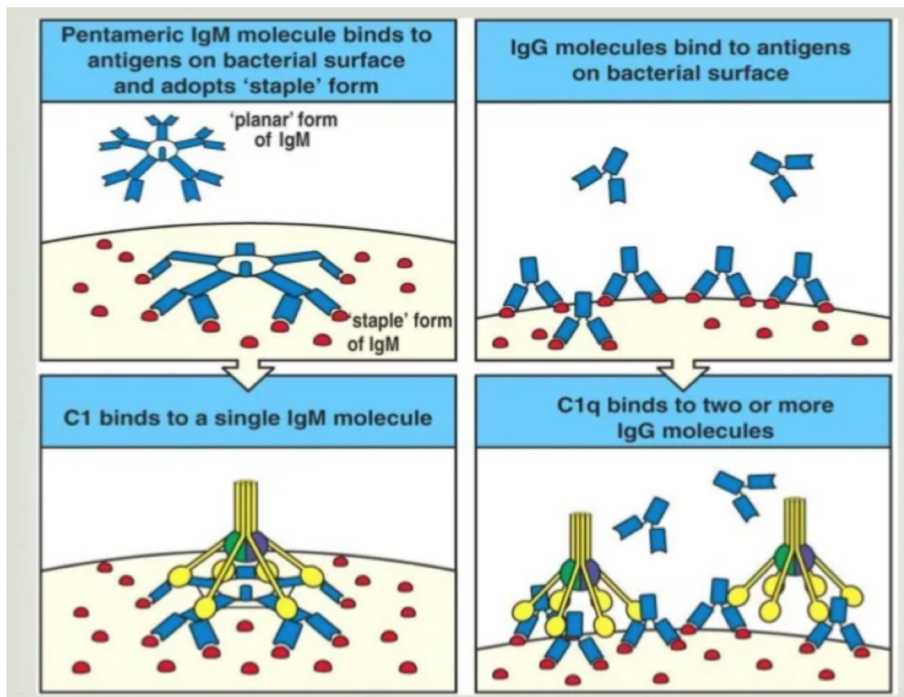


Fig. 9.31

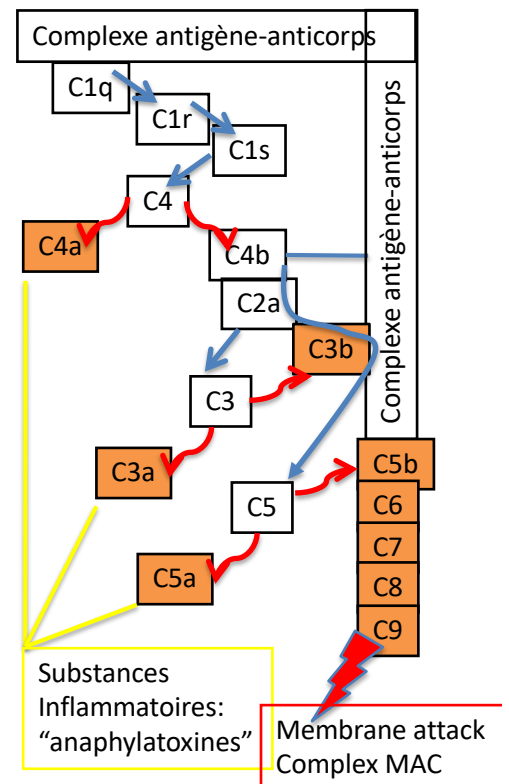
Complément: protéines sériques qui agissent en cascade



IgM et IgG peuvent activer le complément (C') : voie classique



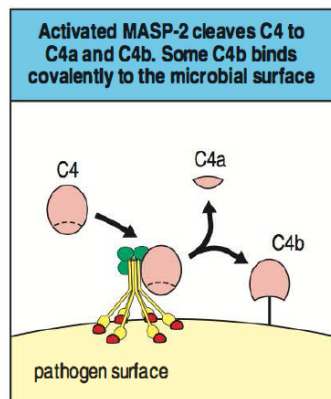
Complément: protéines sériques qui agissent en cascade



Voie des lectines et voie classique sont activées par les protéines de la phase aigue

Inflammation -> IL-6 -> foie -> MBL + CRP

Voie des lectines



Voie classique

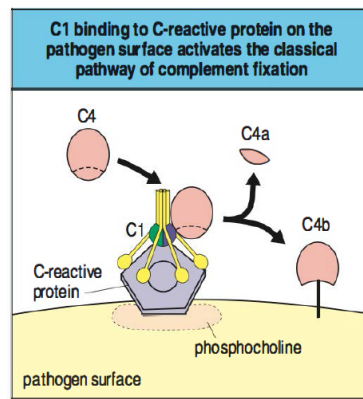
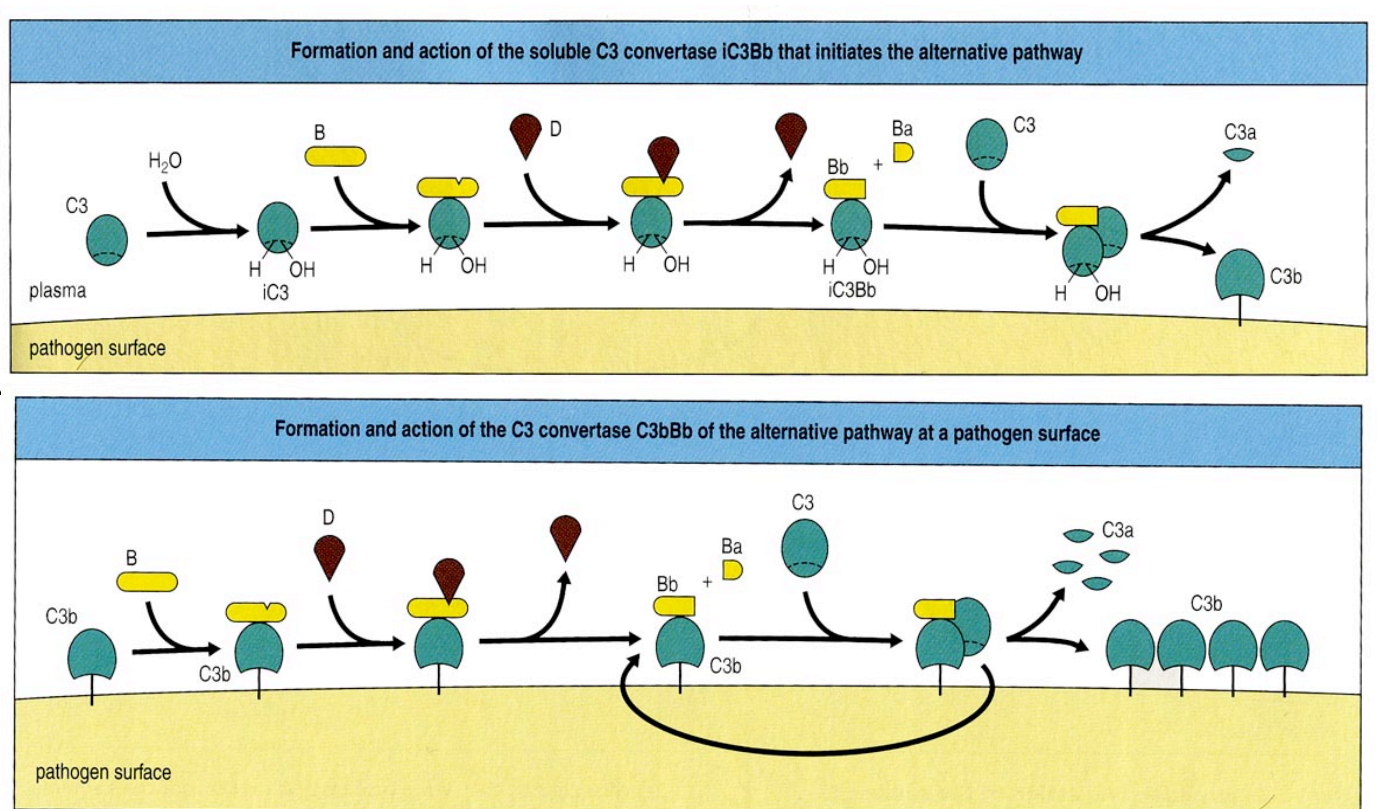


Fig 3.25, 3.28

Activation du complément: voie alterne

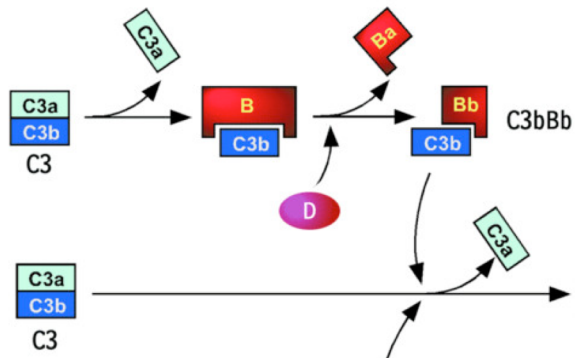


Résultat: C3b lié à la surface du pathogène (comme la voie classique), suivi de:

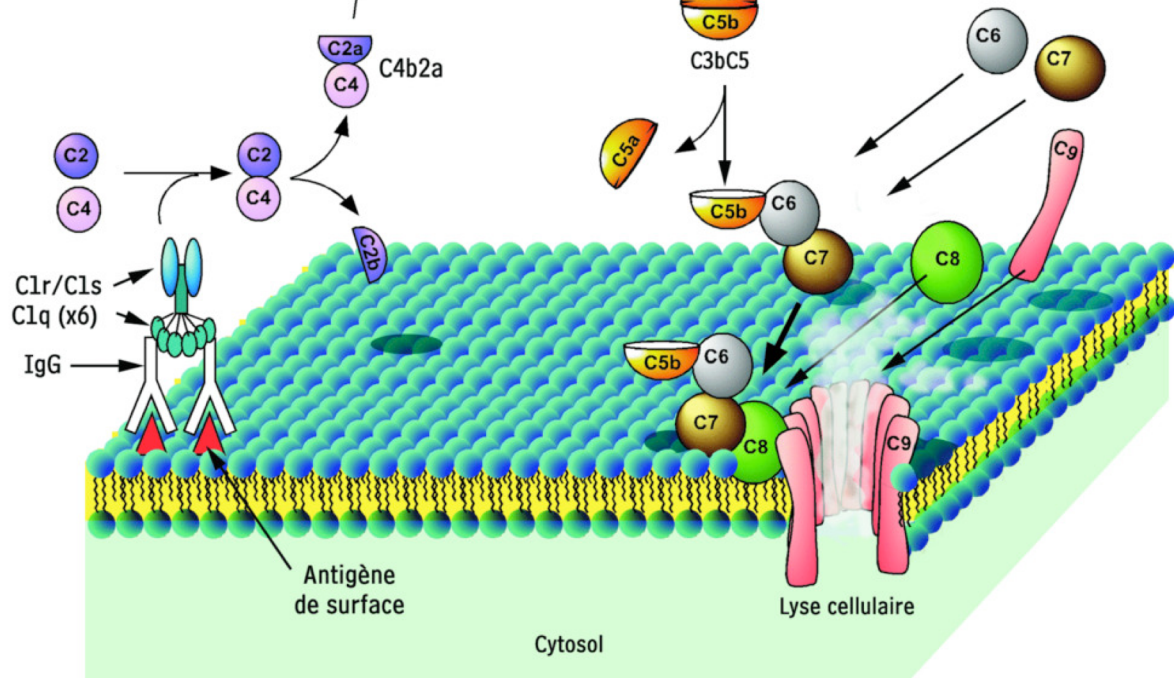
- Membrane attack complex (C5-C9)
- Opsonisation (C3b)
- Recrutement de cellules inflammatoires

Fig. 2.6, 2.8

Voie alterne



Voie classique



Bilan sur le complément

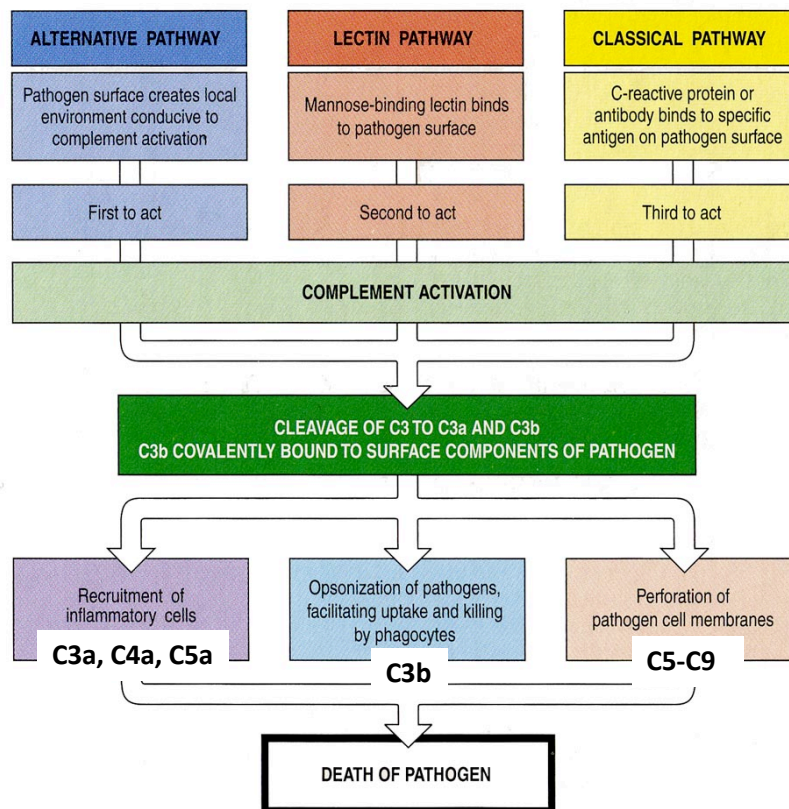
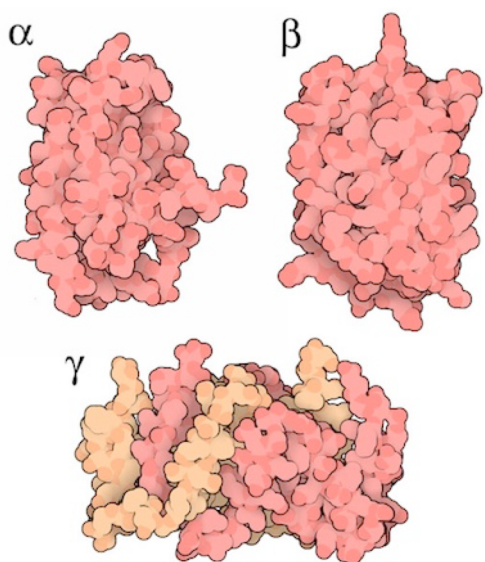
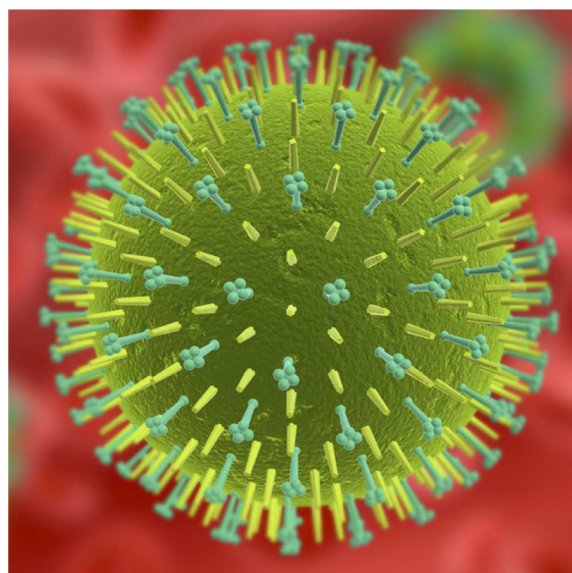


Fig. 2.5

INTERFERONS ET IMMUNITE ANTI-VIRALE



VS.

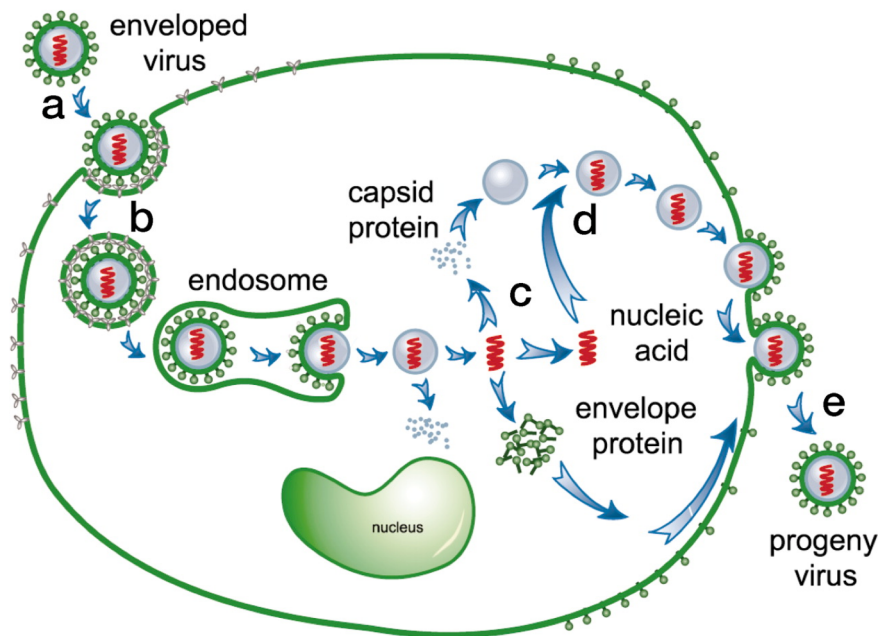


Virus et Cycle Viral

Virus à ADN ou ARN

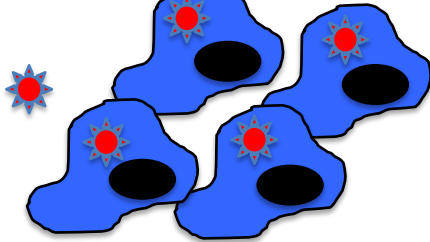
Leur génome peut être mono- ou bicaténaire

ARN peut être à polarité + ou -



Découverte de l'interféron (Isaacs et Lindenman, 1957)

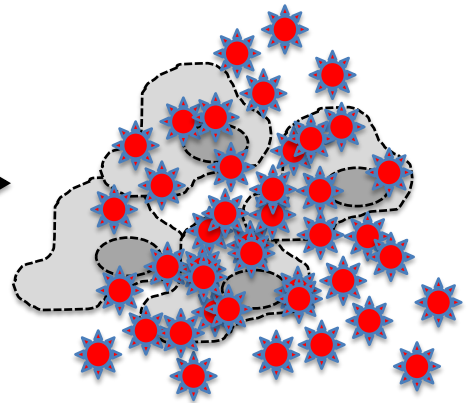
"Live" influenza virus



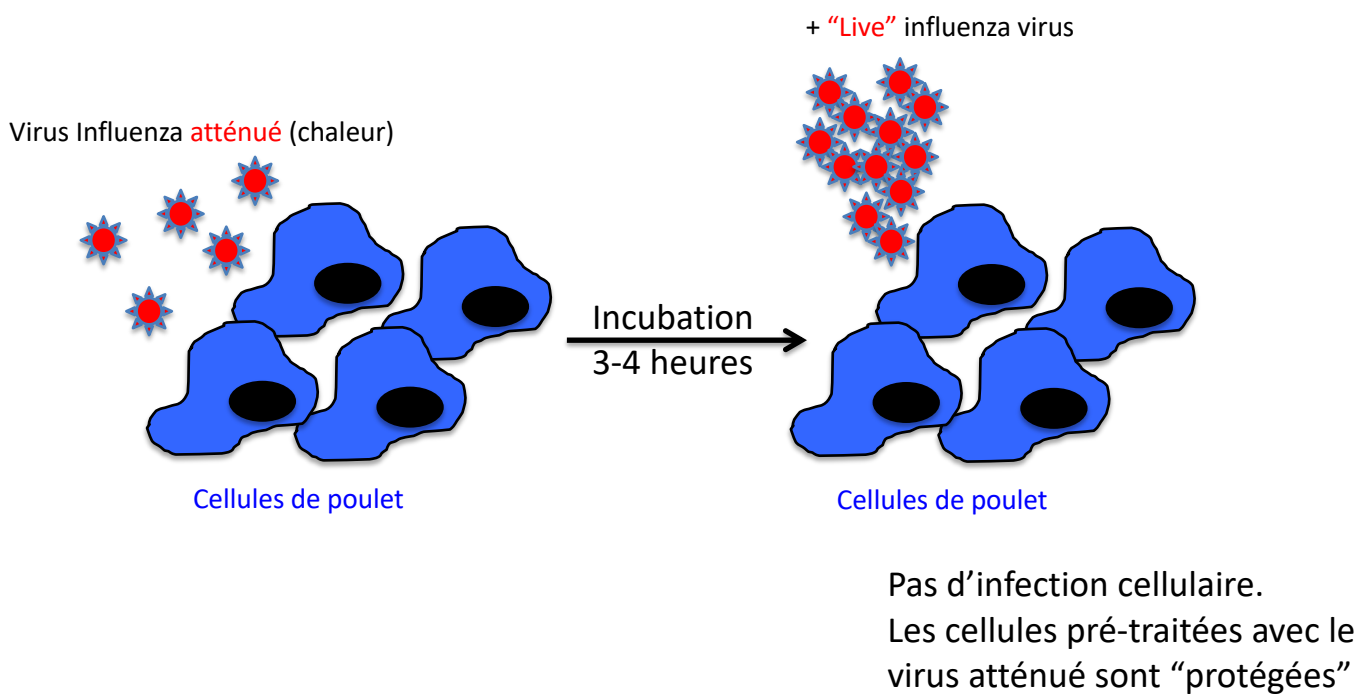
Cellules de poulet

incubation

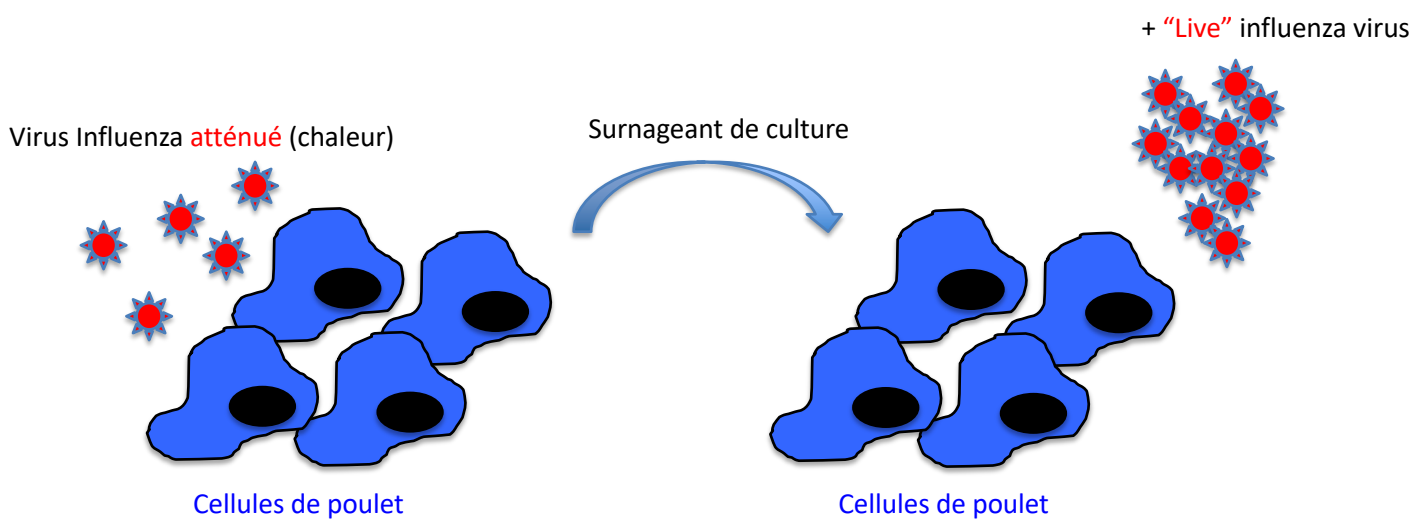
Cellules lysées + beaucoup de virus



Decouverte de l'interferon (Isaacs et Lindenman, 1957)



Decouverte de l'interferon (Isaacs et Lindenman, 1957)



Pas d'infection cellulaire.
Le surnageant des cellules pré-traitées avec le virus atténué contient un facteur qui peut protéger d'autres cellules!

➡ INTERFERON

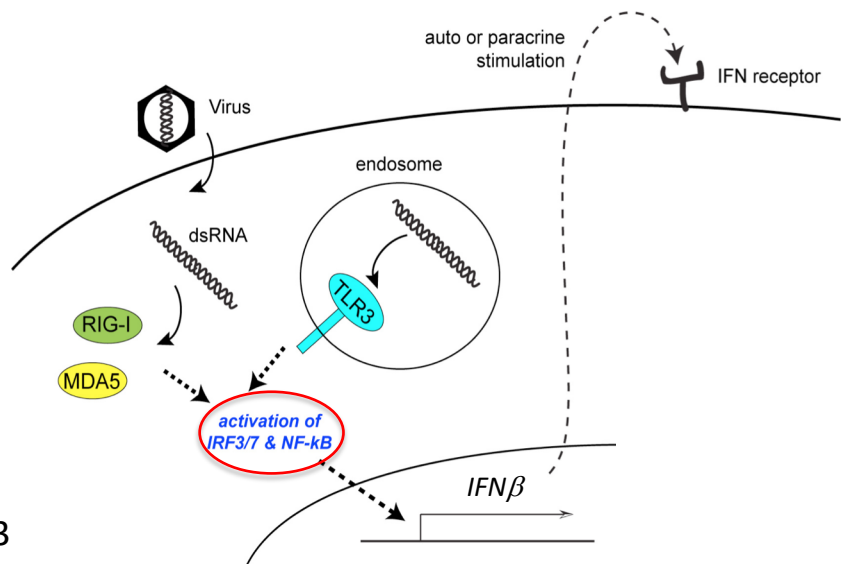
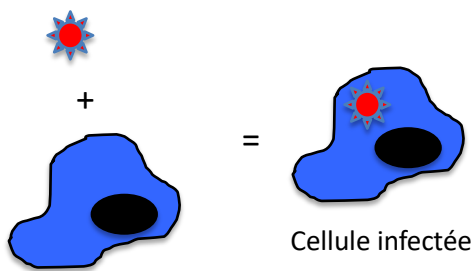
INTERFERONS = familles des cytokines

IFN-type I: IFN- α , IFN- β , IFN- ω  IFNAR (IFN- α Receptor)

IFN-type II: IFN- γ  IFNGR (IFN- γ receptor)

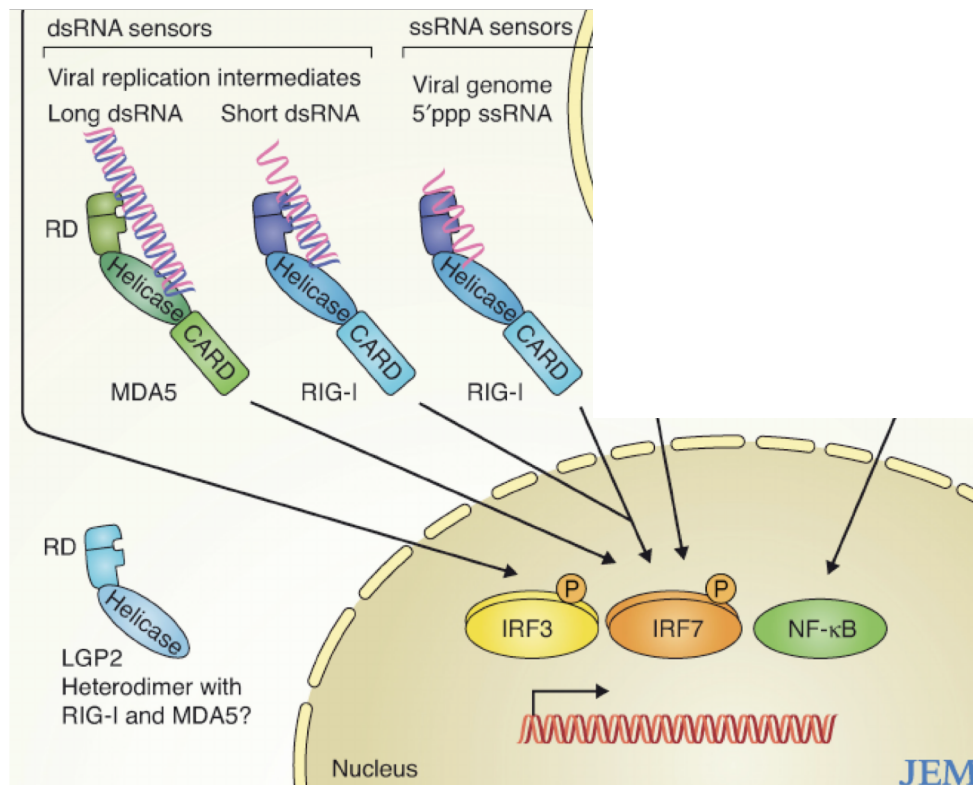
IFN-type III

L'entrée du virus dans la cellule induit l'expression d'interférons

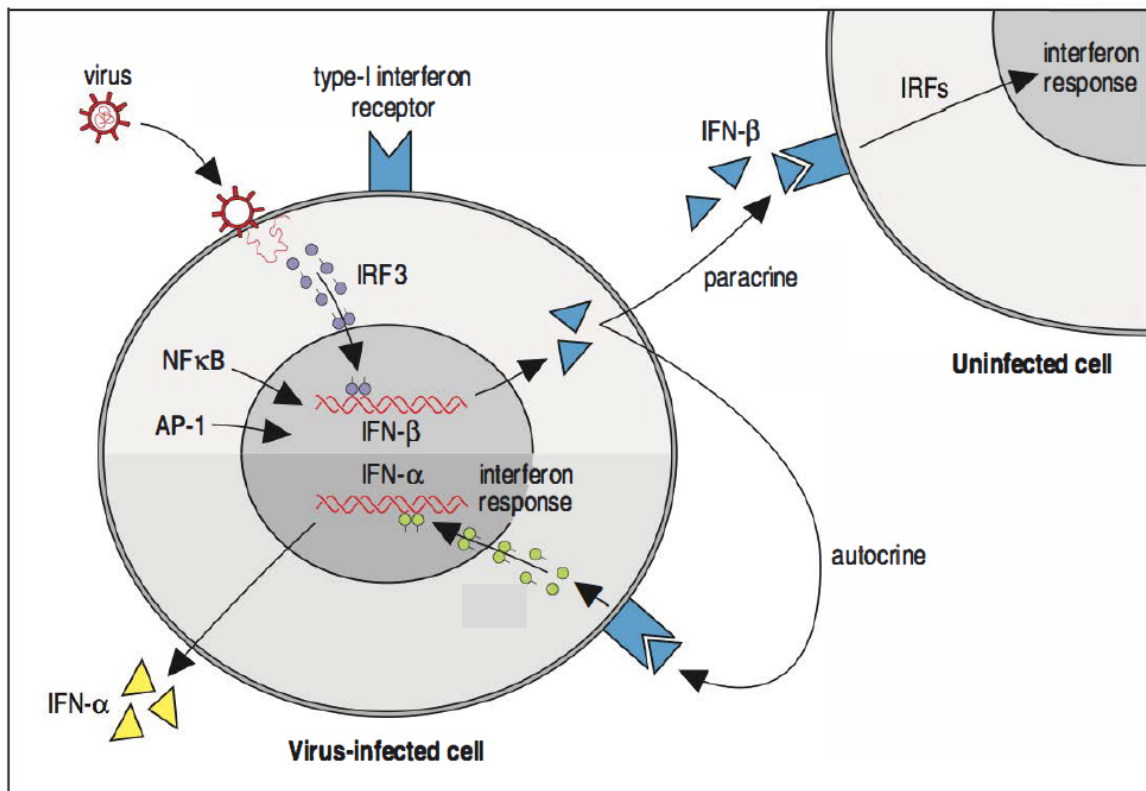


TLR3 = Toll-Like Recepteur 3
IRF = Interferon Regulatory Factor

MDA-5 et RIG-1 sont des récepteurs intra-cytoplasmiques d'ADN/ARN viral



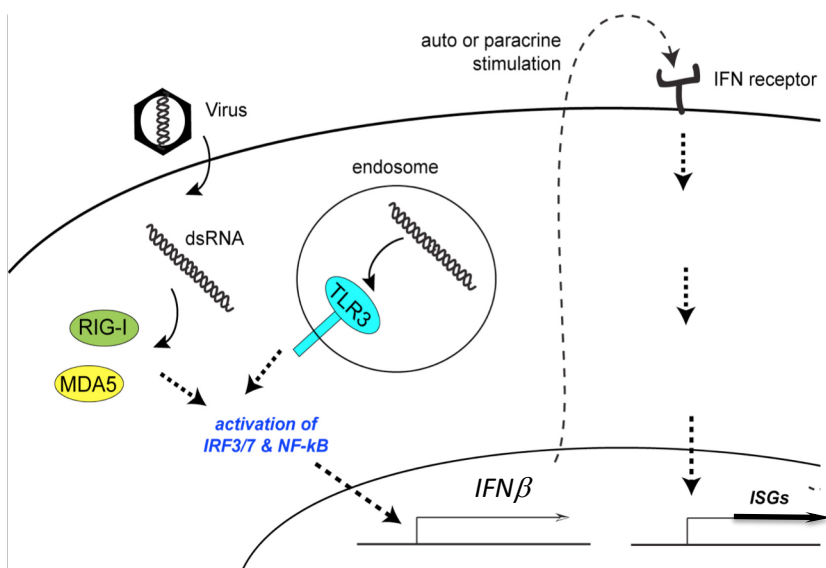
Protection des cellules voisines



Chémoattraction/activation des cellules NK

Fig 3.33

Inhibition de la réplication virale



ISGs: Interferon-Stimulated Genes

PKR: Protéine Kinase R (forme inactive)

Une fois activée, elle inhibe le facteur d'élongation eIF2 α , nécessaire à la réplication virale (en bloquant la traduction)

Multiples effets des IFNs type I

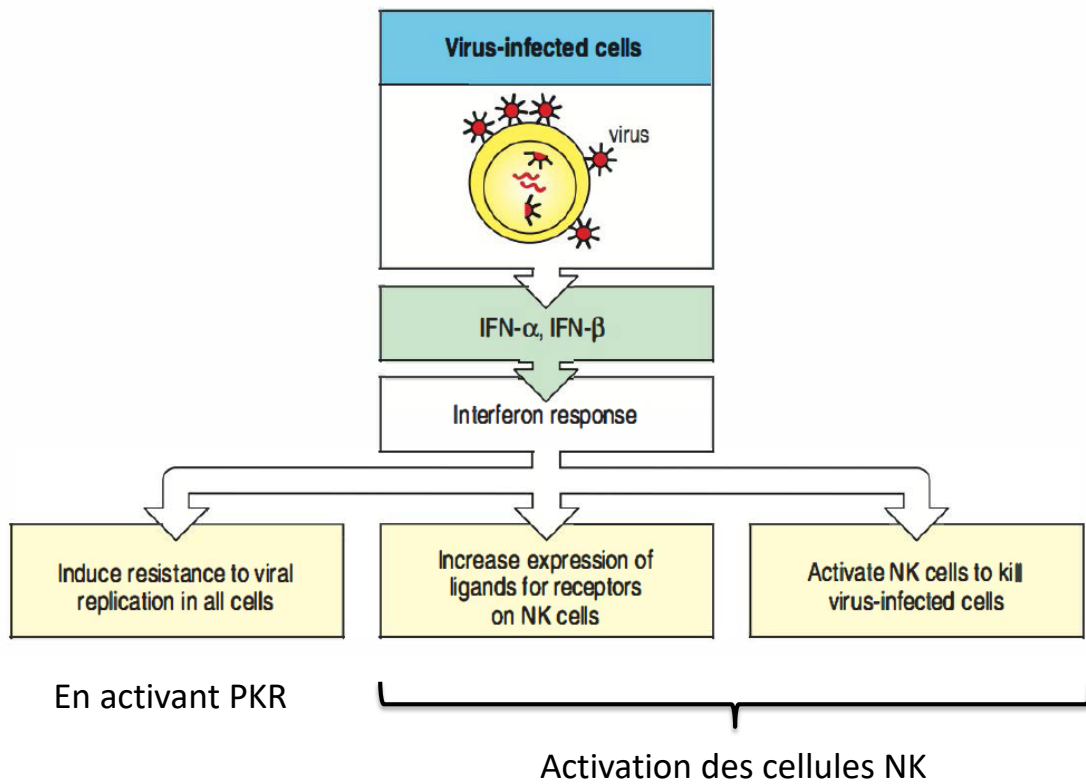
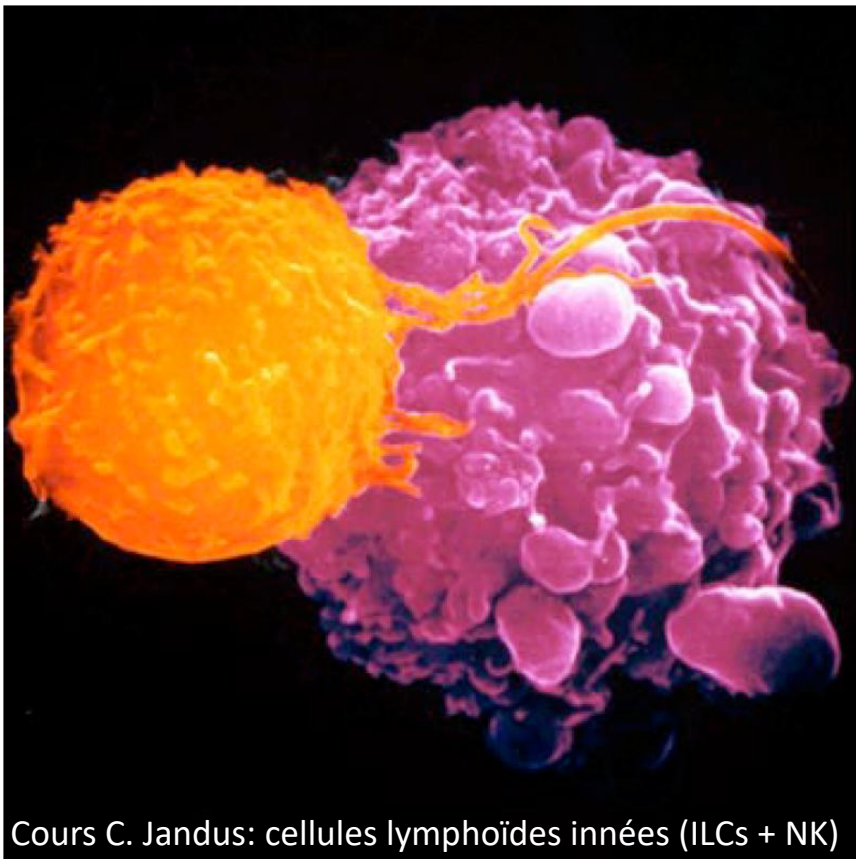


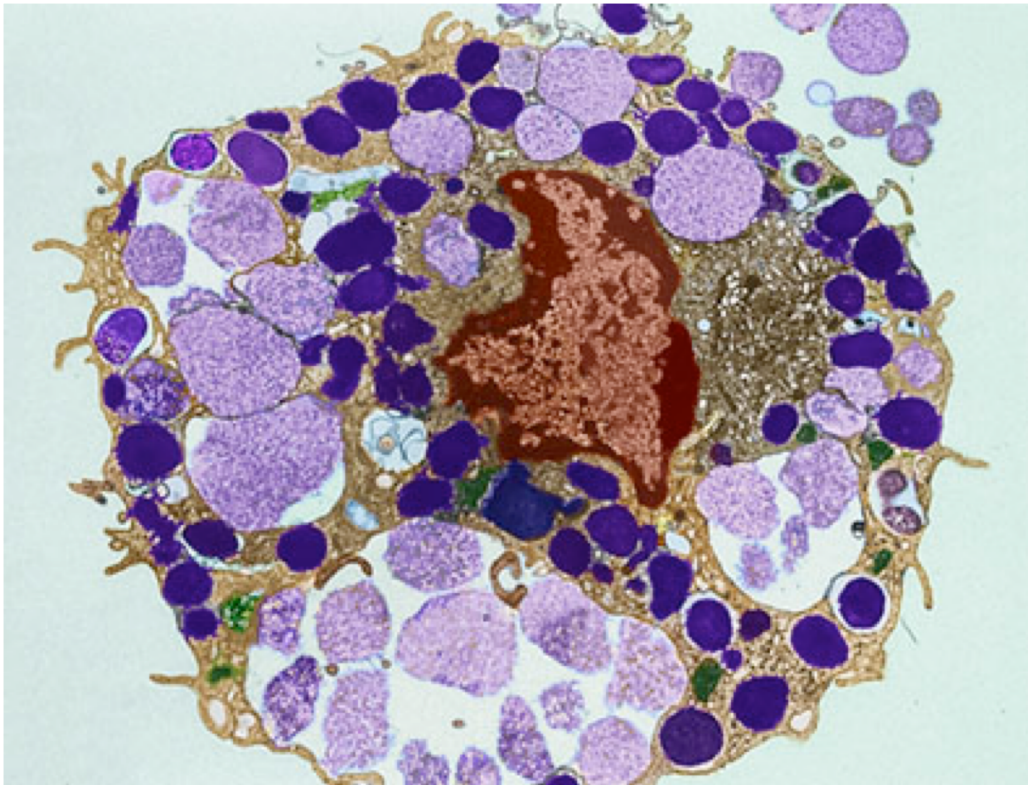
Fig 3.34

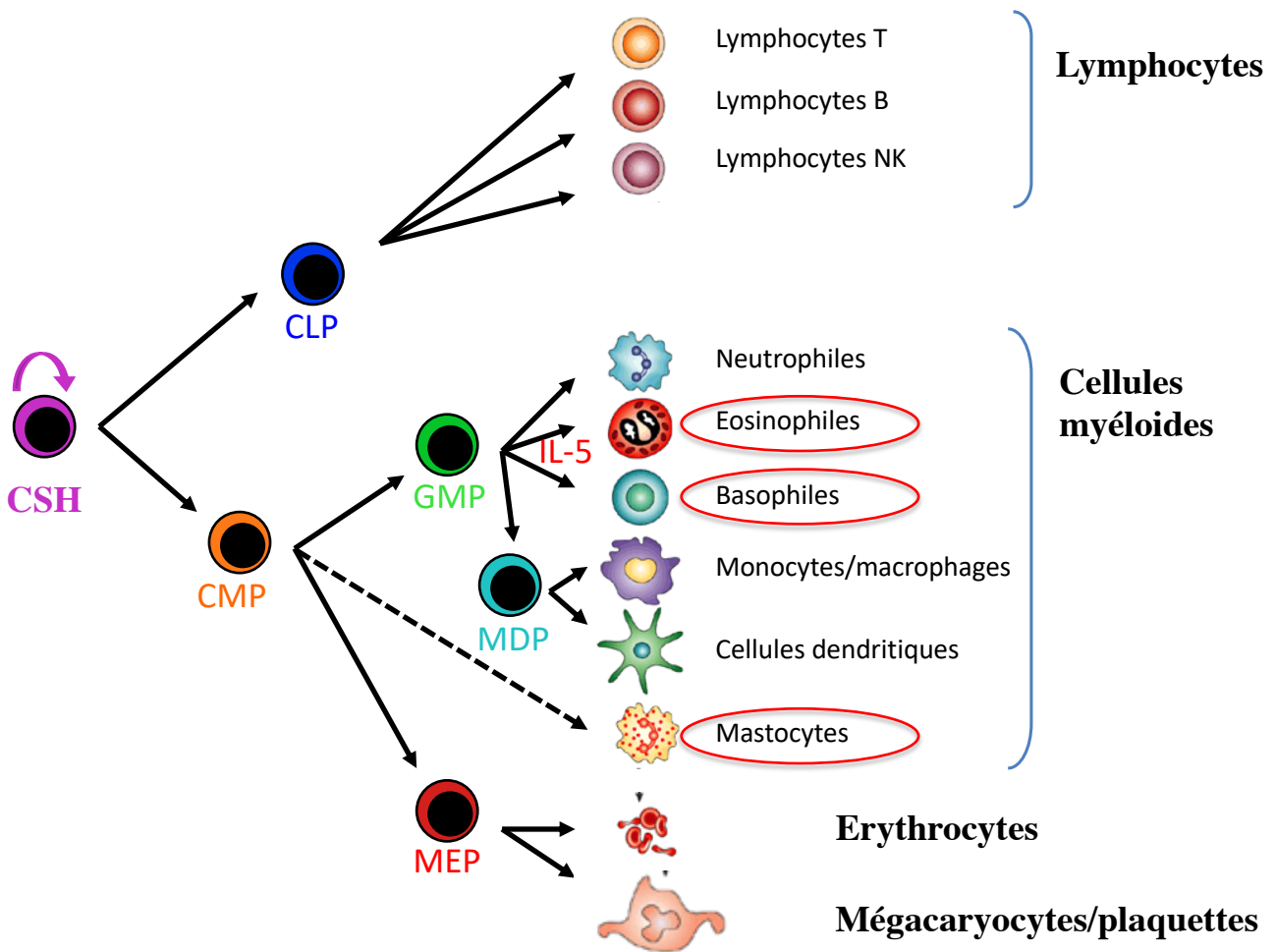
CELLULES NK: IMMUNITE ANTI-VIRALE et ANTI-TUMORALE



Cours C. Jandus: cellules lymphoïdes innées (ILCs + NK)

EOSINOPHILES, BASOPHILES, MASTOCYTES

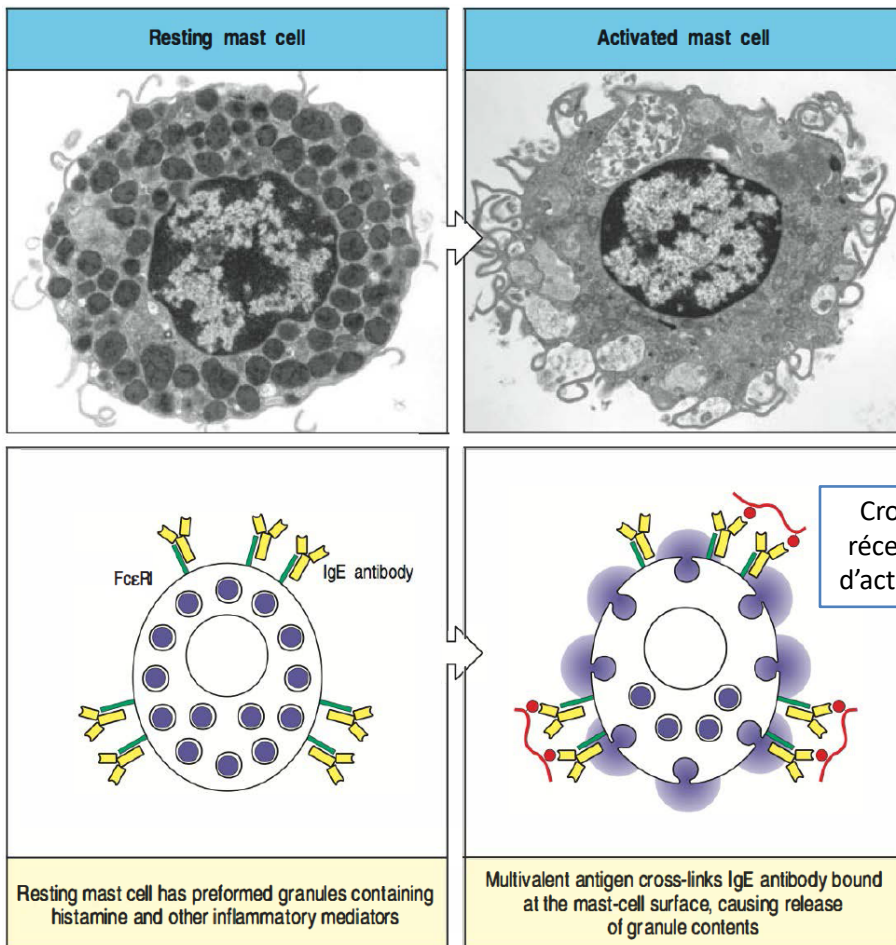




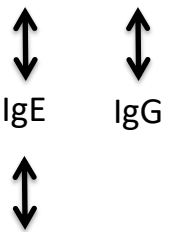
Mastocytes et dégranulation

Granules denses:

Histamine
 TNF α
 cytokines

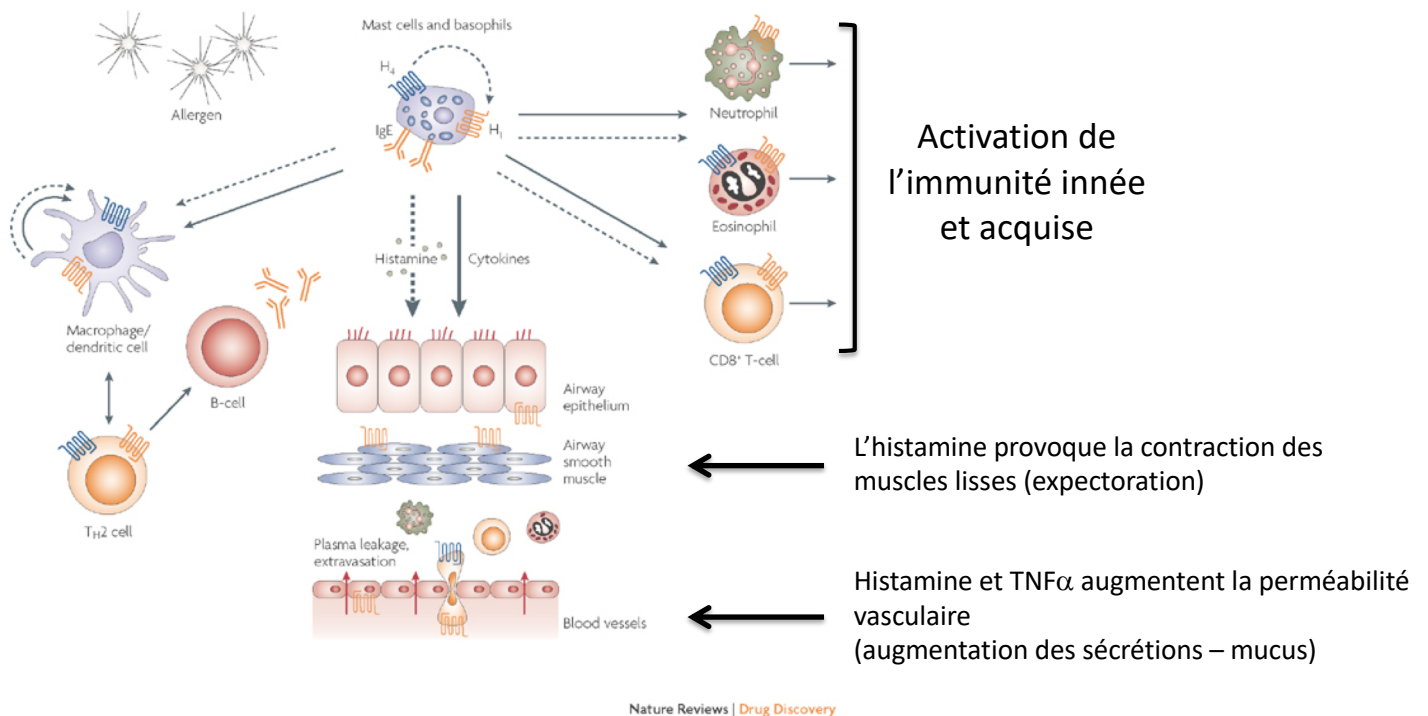


Fc ϵ R et Fc γ R



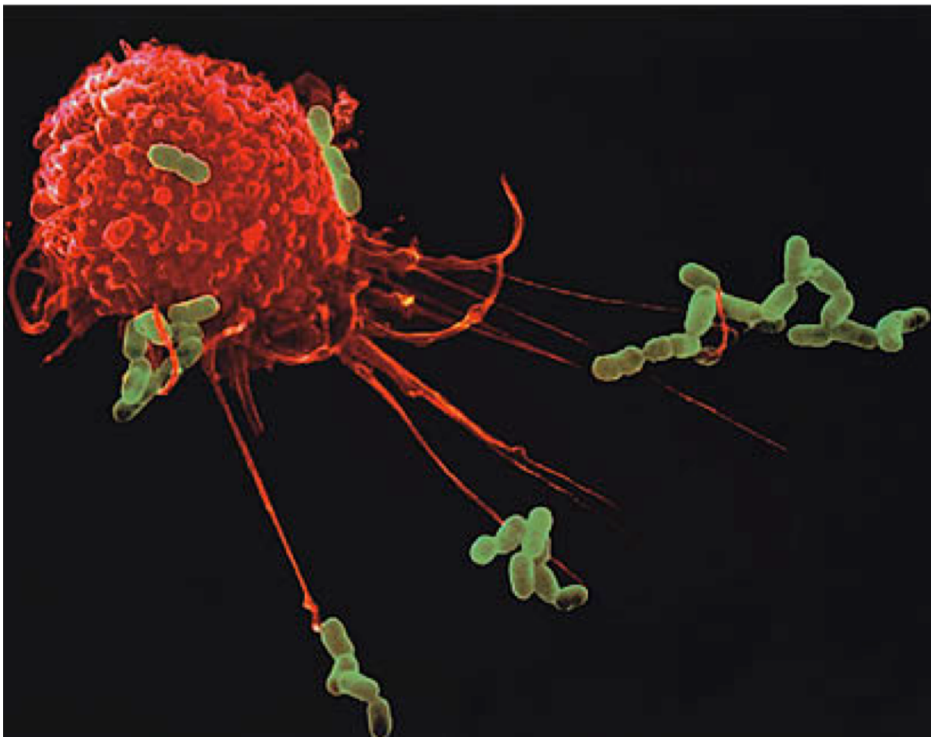
allergies

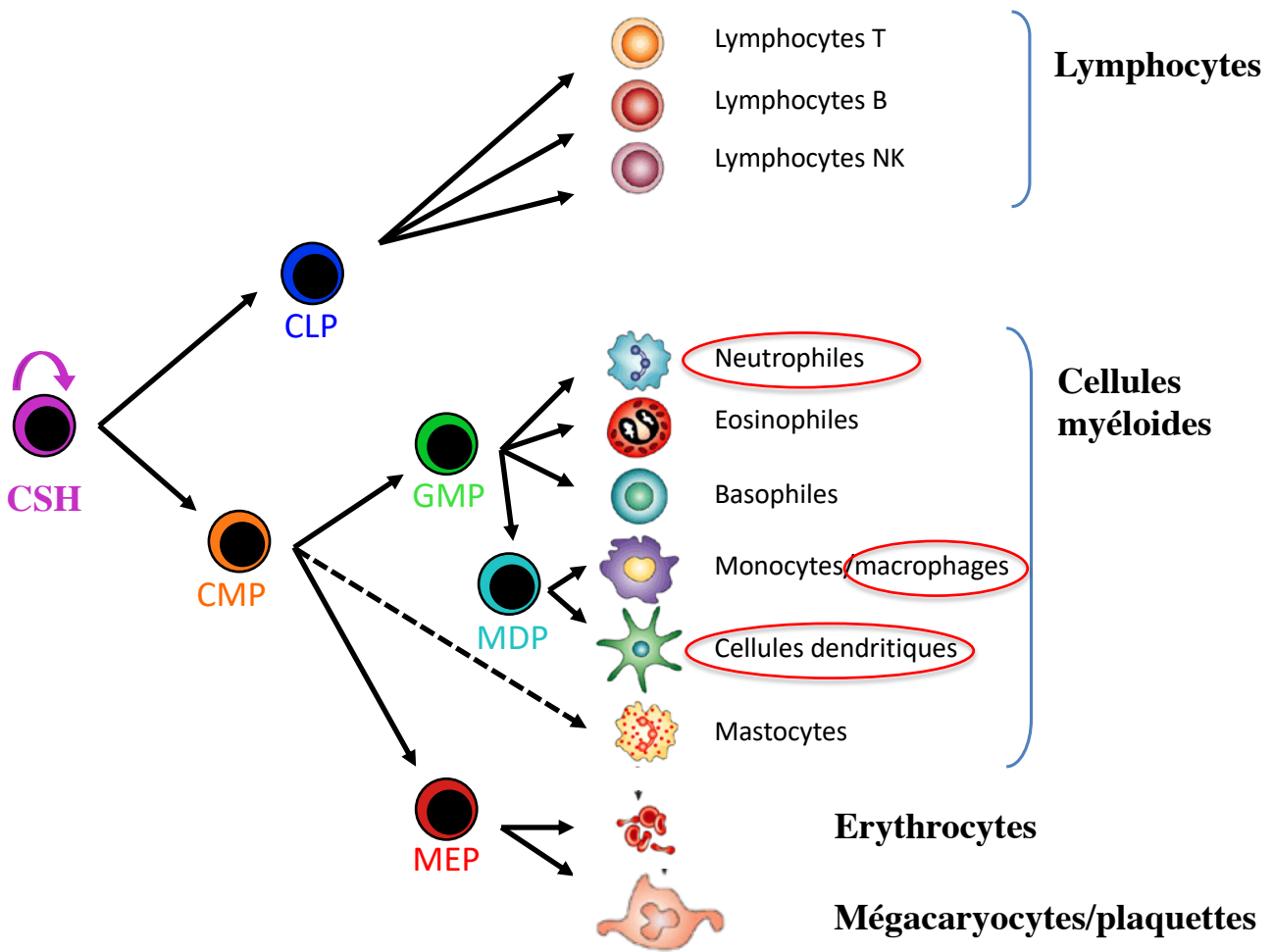
Immunité innée anti-parasitique (vers, protozoaires, champignons...)



Au niveau de l'intestin, effets similaires: mucus + péristaltisme accéléré = expulsion des parasites

LE SYSTEME PHAGOCYTAIRE





Lymphocytes

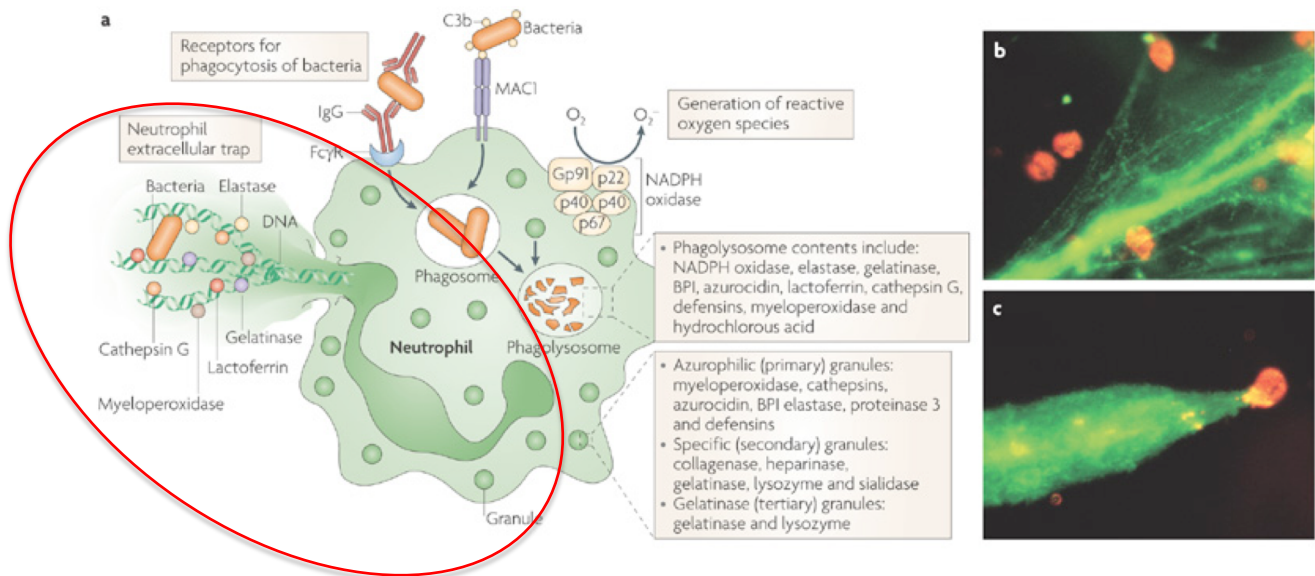
Cellules myéloïdes

Erythrocytes

Mégacaryocytes/plaquettes

Neutrophils-Extracellular Traps (NET)

déploiement de l'ADN du neutrophile pour immobiliser et neutraliser le pathogène

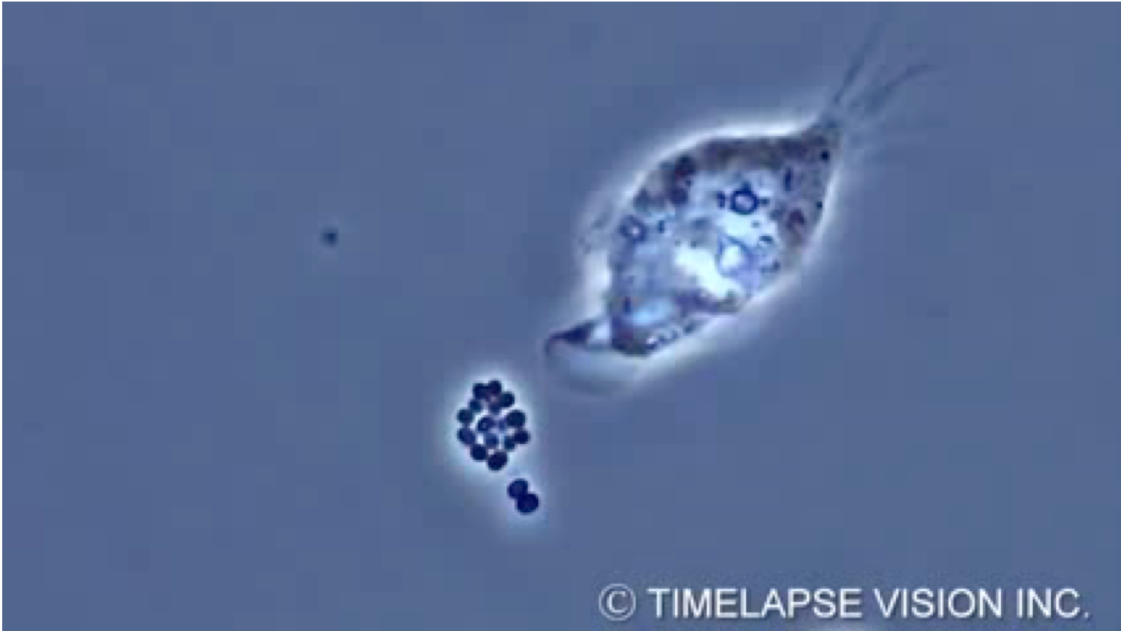


Nature Reviews | Immunology

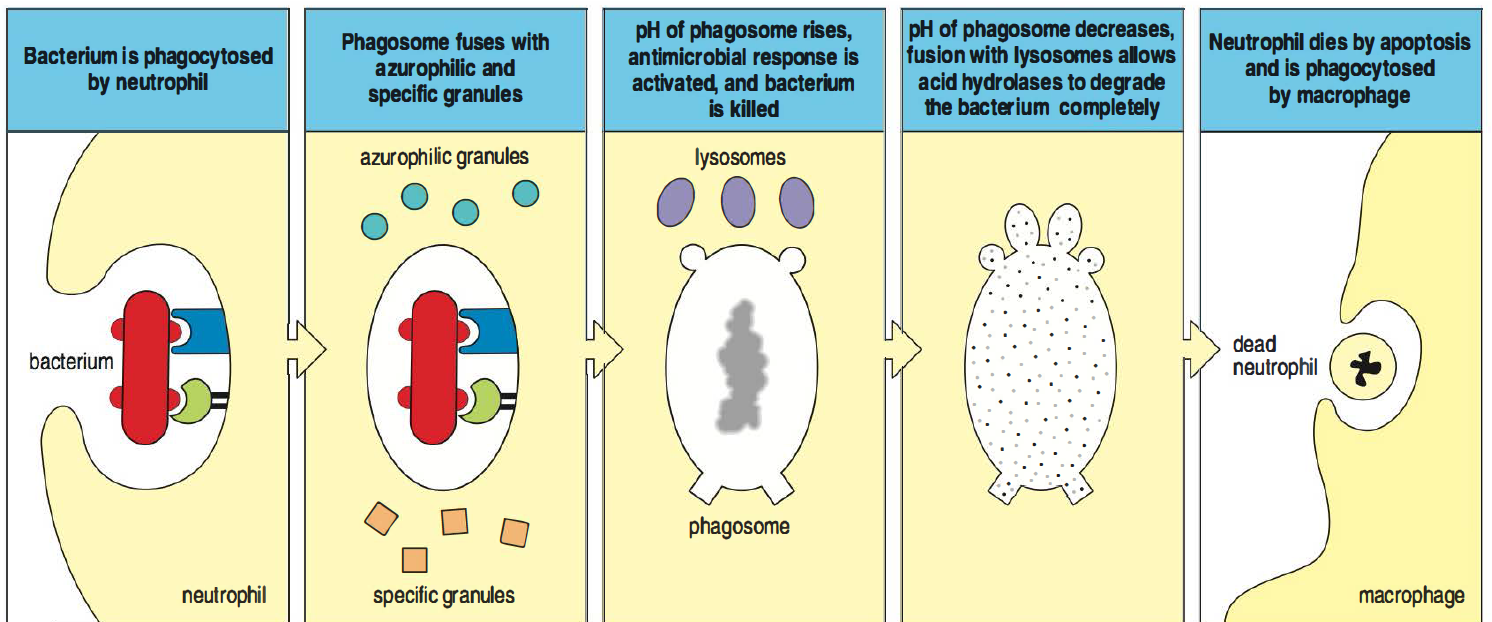
Bactéries prises au piège dans une toile d'ADN

Google video: neutrophil-extracellular traps

La phagocytose



Phagocytose: principes généraux communs aux neutrophiles, macrophages et DCs.



Reconnaissance du pathogène?

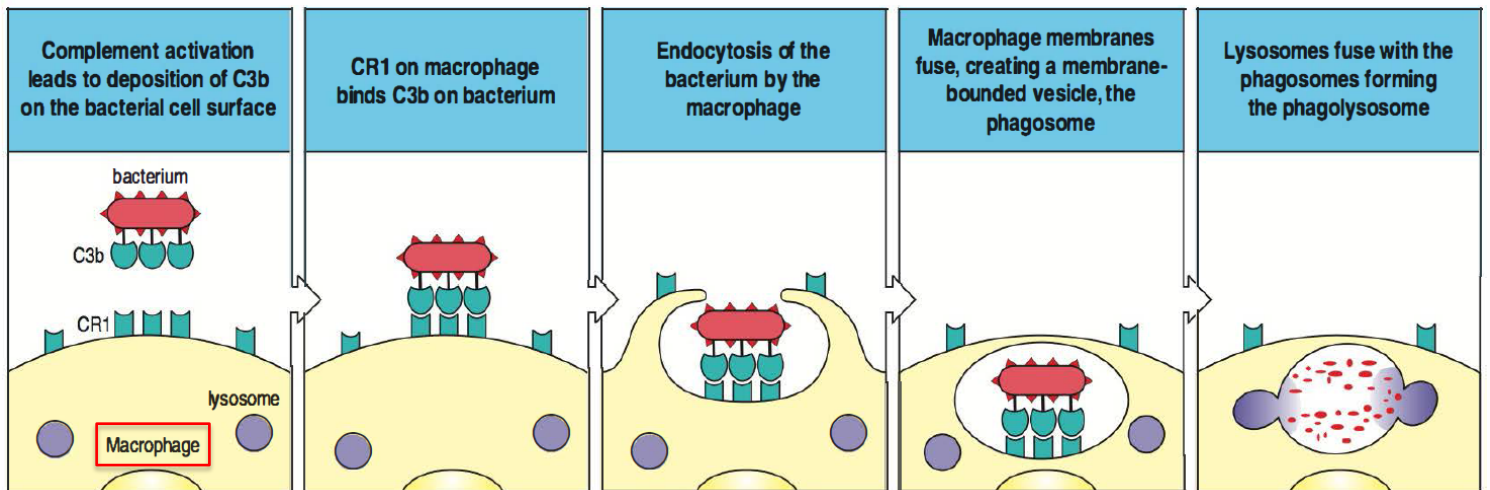
Cytosquelette (déformation de la membrane cellulaire + fusion des compartiments cellulaires)

Phagosome + lysosomes = phagolysosome

Fig 3.16

L'opsonisation induit la phagocytose (I)

...par le système du complément

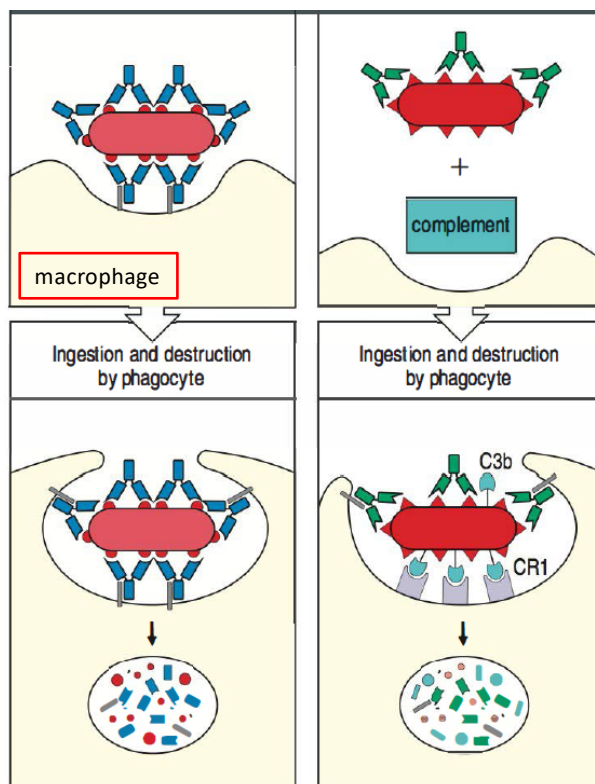


Fonctionne aussi pour les neutrophiles

Fig 2.10

L'opsonisation induit la phagocytose (II)

...par les anticorps circulants



Fonctionne aussi pour les neutrophiles

Neutrophiles et Macrophages sont bien armés pour reconnaître les pathogènes

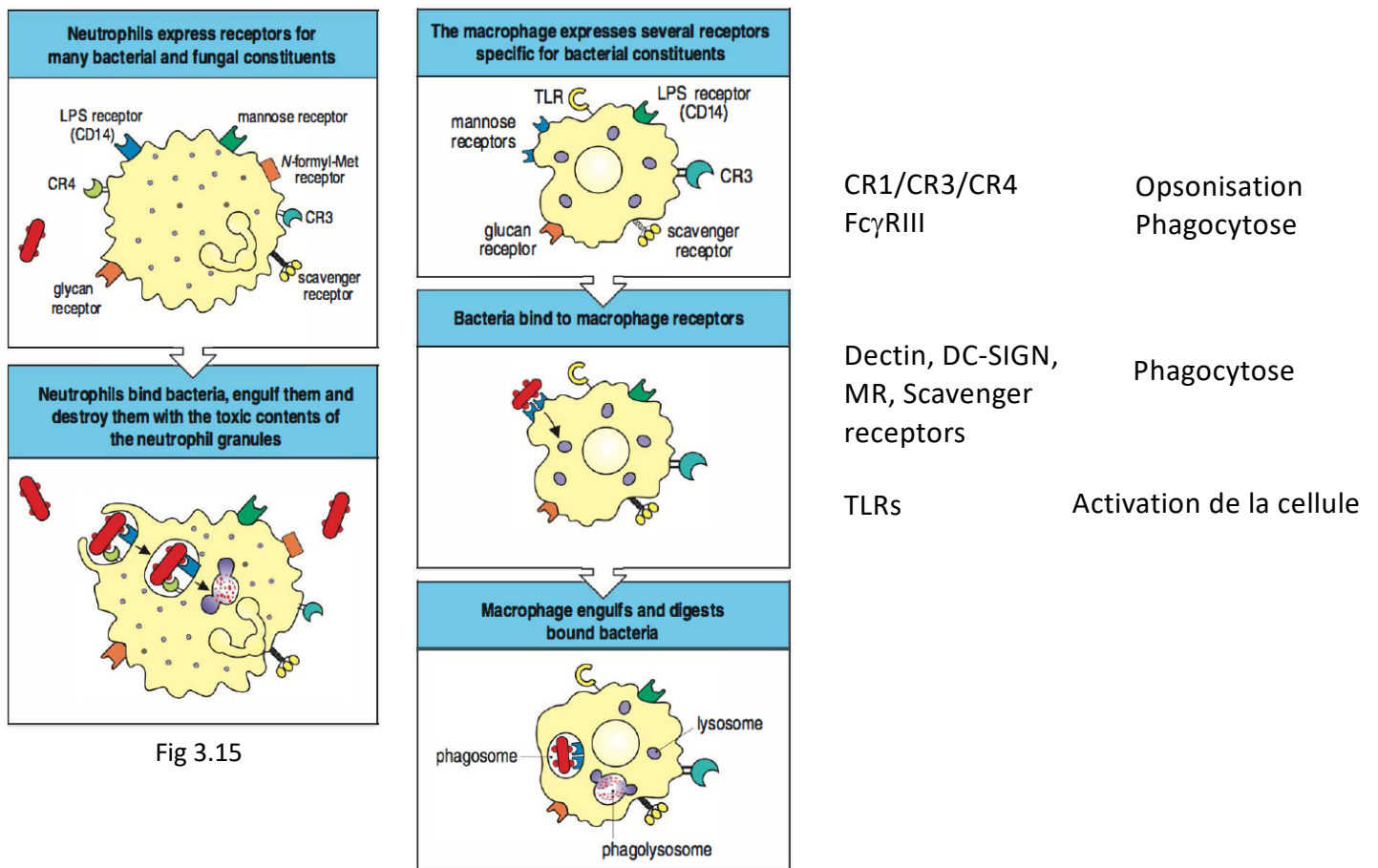
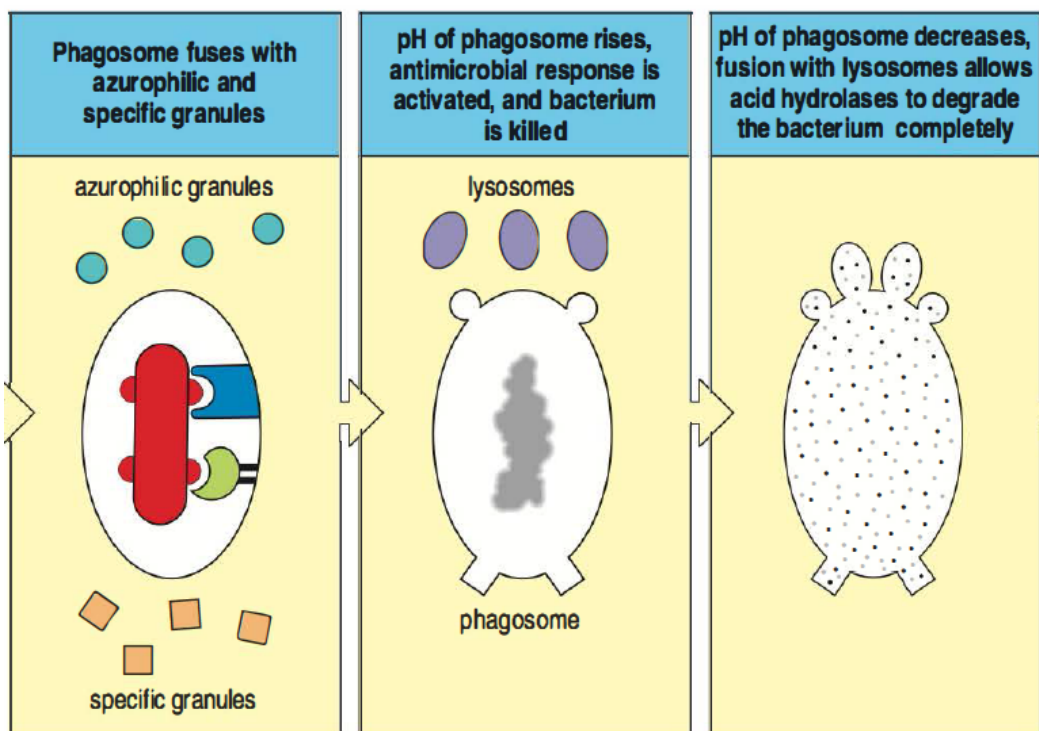


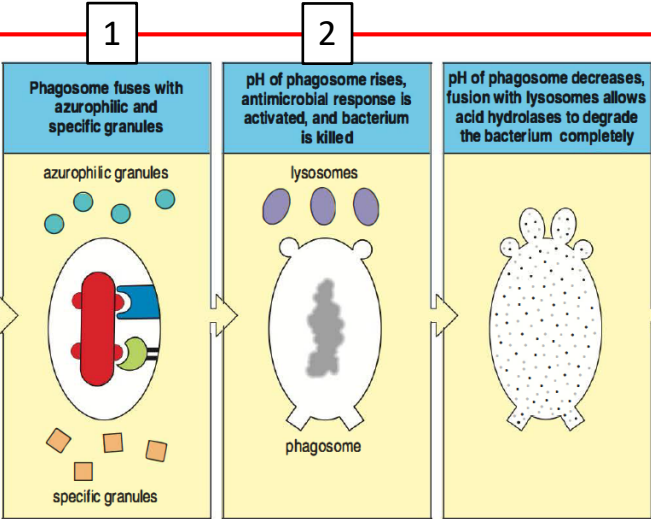
Fig 3.15

Comment neutrophiles et macrophages éliminent-ils le pathogène?



Que contiennent les granules?

La phagocytose des neutrophiles



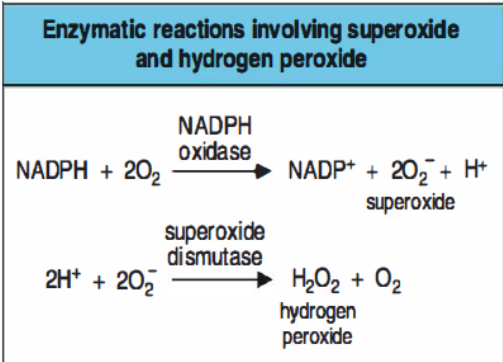
Granules azurophiliques ou primaires:
Lysozyme, défenses, protéases (cathepsines)...

1

Granules spécifiques ou secondaires:
Lactoferrines, complexe NADPH oxydase, ...

↕
séquestre Fe et Cu Production de ROS

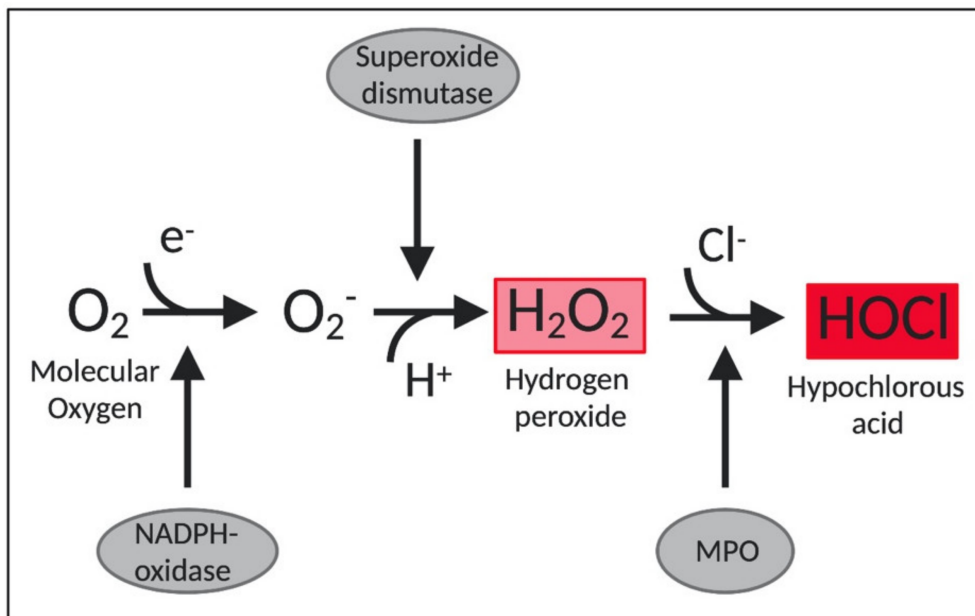
2 Fusion des lysosomes: hydrolases acides
Retour à un pH acide, dégradation complète du pathogène.



CGD: Chronic Granulomatous Disease
Mutation dans une sous-unité de NADPH oxydase, d'où incapacité à produire des ROS, et donc à éliminer le pathogène

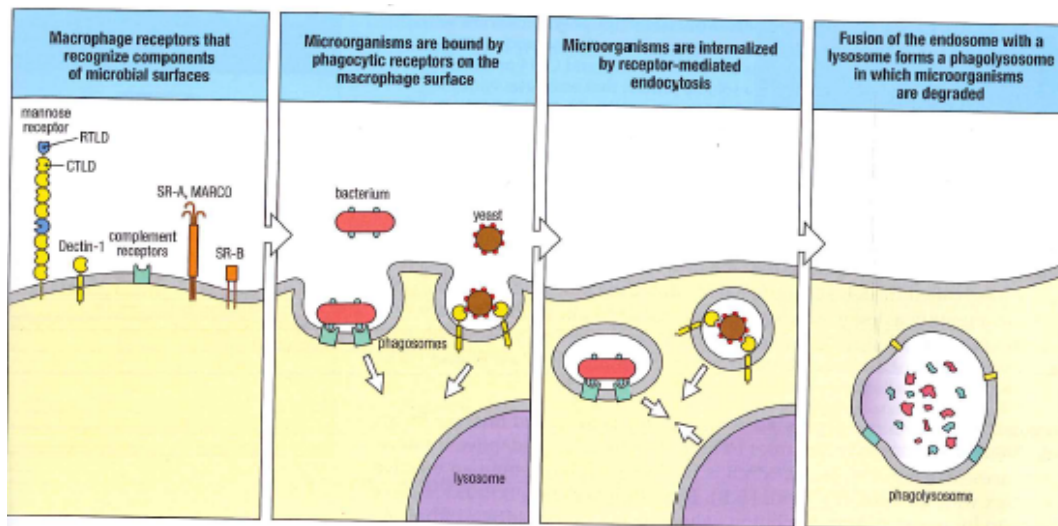
Fig 3.16, 3.17

Action détergente dans les neutrophils



La phagocytose des macrophages

Pas de granules primaires (azurophiliques) ou secondaires (spécifiques)



Digestion
« incomplète »

Le phagosome va fusionner directement avec les lysosomes. Le complexe NADPH oxidase est déjà recruté sur la membrane du phagosome (pour former les radicaux libres).

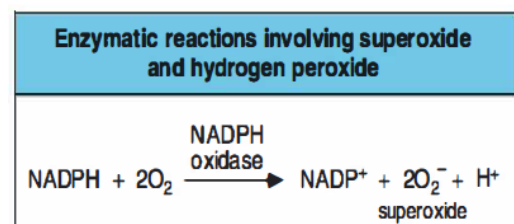
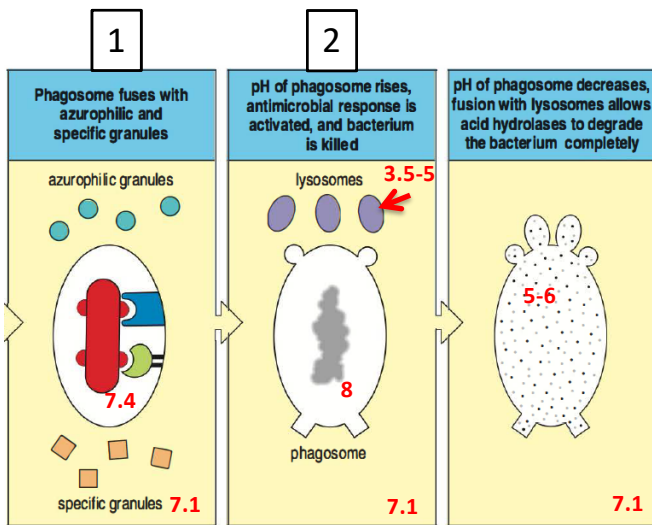


Fig 3.4

La phagocytose des neutrophils et des macrophages est défectueuse en absence de *NOX2*



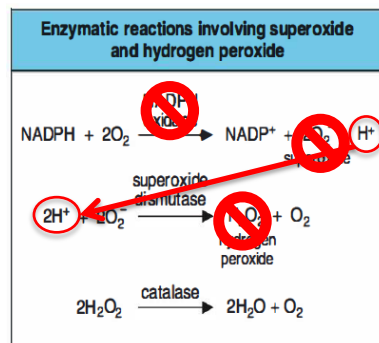
Granules azurophiliques ou primaires:
Lysozyme, défensines, protéases (cathepsines)...

1 Granules spécifiques ou secondaires:
Lactoferrines, complexe NADPH oxydase, ...

sequestre Fe et Cu

Production de ROS

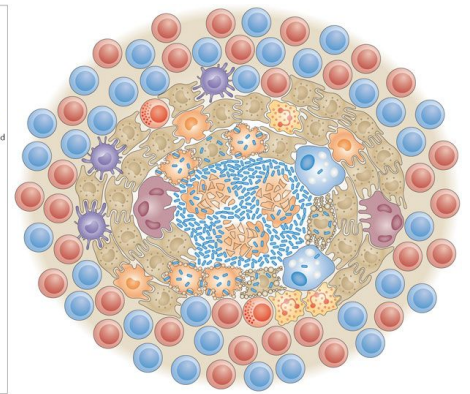
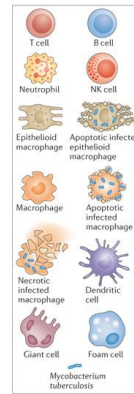
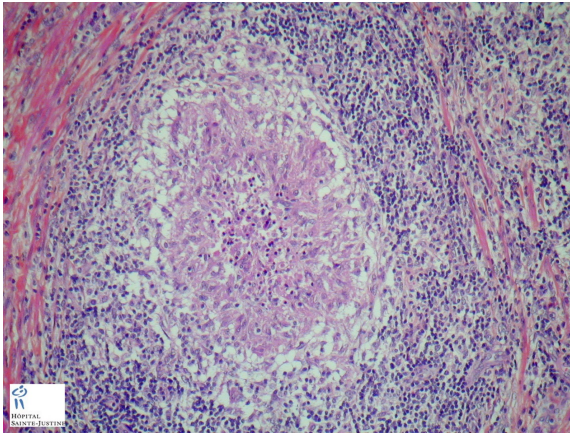
2 Fusion des lysosomes: hydrolases acides
Retour à un pH acide, dégradation complète du pathogène.



Phagocytose mais pas de dégradation du pathogène.

La Granulomatose Sceptique Chronique

Formation de granulomes (comme dans la tuberculose)



La famille des Toll-Like Receptors (TLRs)

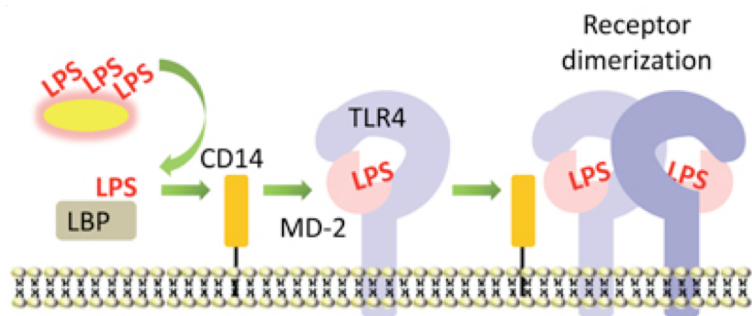
1- récepteurs transmembranaires

2- 10 récepteurs (chez l'Homme) avec des fonctions distinctes
(12 récepteurs murins, 17 chez le zebrafish, 1 Toll Receptor dans la drosophile)

Rôle dans la morphogenèse et dans la
résistance anti-fongique
(Prix Nobel 2011)

3- 1 TLR peut reconnaître plusieurs ligands

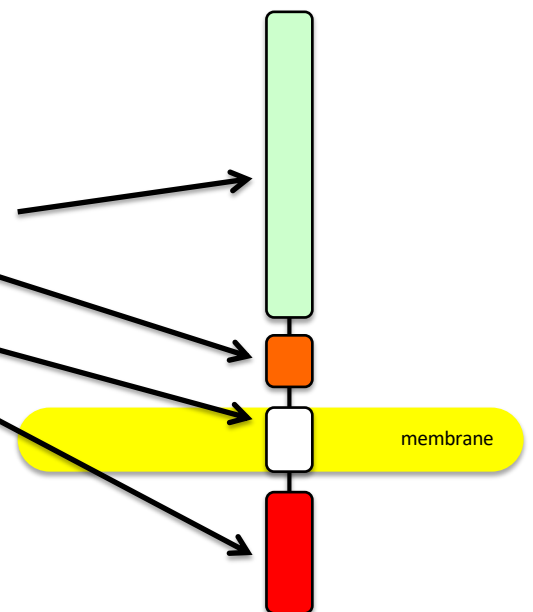
4- certains TLRs nécessitent des protéines accessoires pour reconnaître le ligand
(LPS-LBP + CD14+TLR4+MD2)



La famille des Toll-Like Receptors (TLRs)

Protéines transmembranaires

- 1 domaine extracellulaire riche en leucine (LRR)
- 1 domaine extracellulaire riche en cystéine
- 1 domaine transmembranaire
- 1 domaine intracytoplasmique (~IL1-R)
(Toll/IL1R homology domain –TIR)

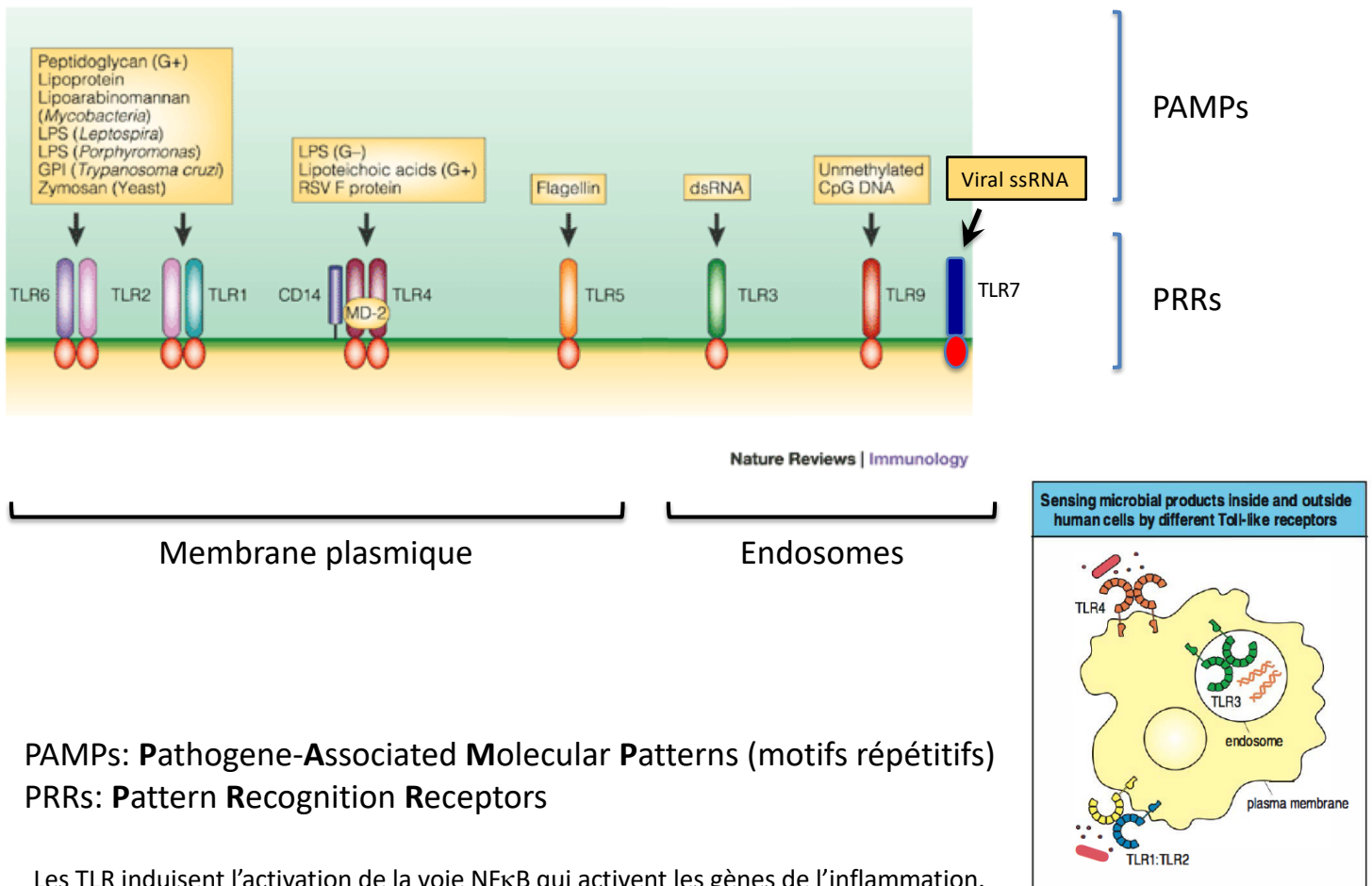


Localisation

Sur leucocytes: monocytes/macrophages, DCs, LB,
progéniteurs hématopoïétiques

Sur cellules non immunitaires: adipocytes, épithéliums (intestin, endothélium)

Le système Toll-Like-Receptors (prix nobel 2011: Jules Hoffmann, Bruce Beutler, Ralph Steinman)



PAMPs: **P**athogene-**A**ssociated **M**olecular **P**atterns (motifs répétitifs)

PRRs: **P**attern **R**ecognition **R**eceptors

Les TLR induisent l'activation de la voie NFκB qui activent les gènes de l'inflammation.

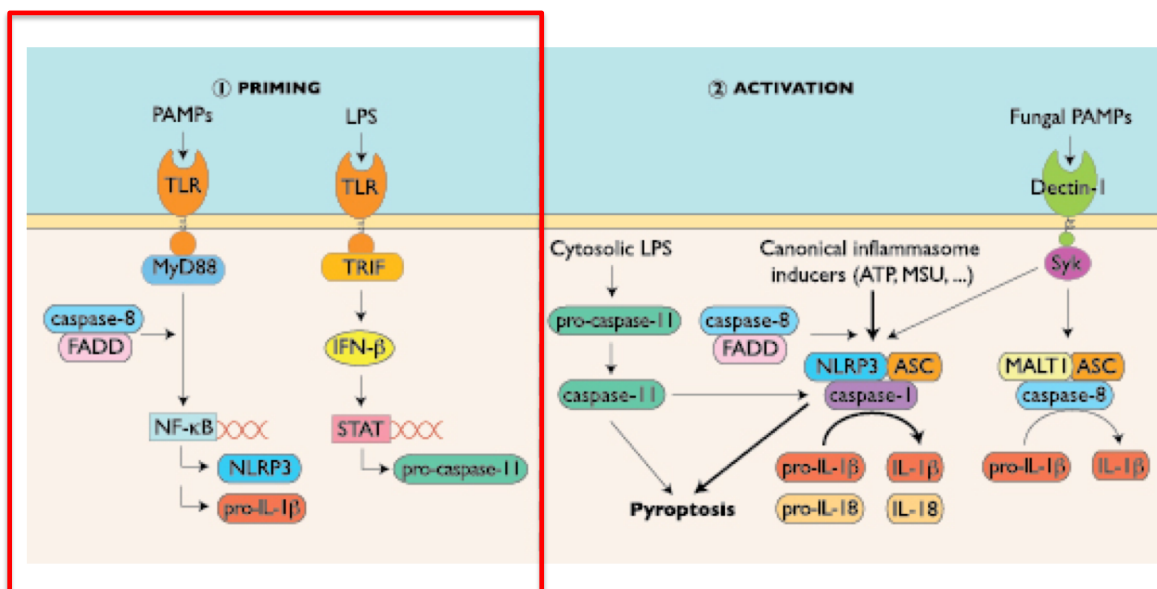
Fig 3.30

La famille des TLRs chez l'Homme

Recognition of microbial products through Toll-like receptors				
Receptor	Ligands	Microorganisms recognized	Cells carrying receptor	Cellular location of receptor
TLR1:TLR2 heterodimer	Lipopeptides GPI	Bacteria Parasites e.g., trypanosomes	Monocytes, dendritic cells, eosinophils, basophils, mast cells	Plasma membrane
TLR2:TLR6 heterodimer	Lipoteichoic acid Zymosan	Gram-positive bacteria Yeasts (fungi)		Plasma membrane
TLR3	Double-stranded viral RNA	Viruses e.g., West Nile virus	B cells, Macrophages, DCs, NKs	Endosomes
TLR4:TLR4 homodimer	Lipopolysaccharide	Gram-negative bacteria	Macrophages, dendritic cells, mast cells, eosinophils	Plasma membrane
TLR5	Flagellin	Motile bacteria having a flagellum	Intestinal epithelium	Plasma membrane
TLR7	Single-stranded viral RNAs	Viruses e.g., human immunodeficiency virus (HIV)	Plasmacytoid dendritic cells, NK cells, eosinophils, B cells	Endosomes
TLR8	Single-stranded viral RNAs	Viruses e.g., influenza	NK cells	Endosomes
TLR9	Unmethylated CpG-rich DNA	Bacteria Viruses e.g., herpes viruses	Plasmacytoid dendritic cells, B cells, eosinophils, basophils	Endosomes
TLR10 homodimer and heterodimers with TLR1 and 2	Unknown		Plasmacytoid dendritic cells, basophils, eosinophils, B cells	Unknown

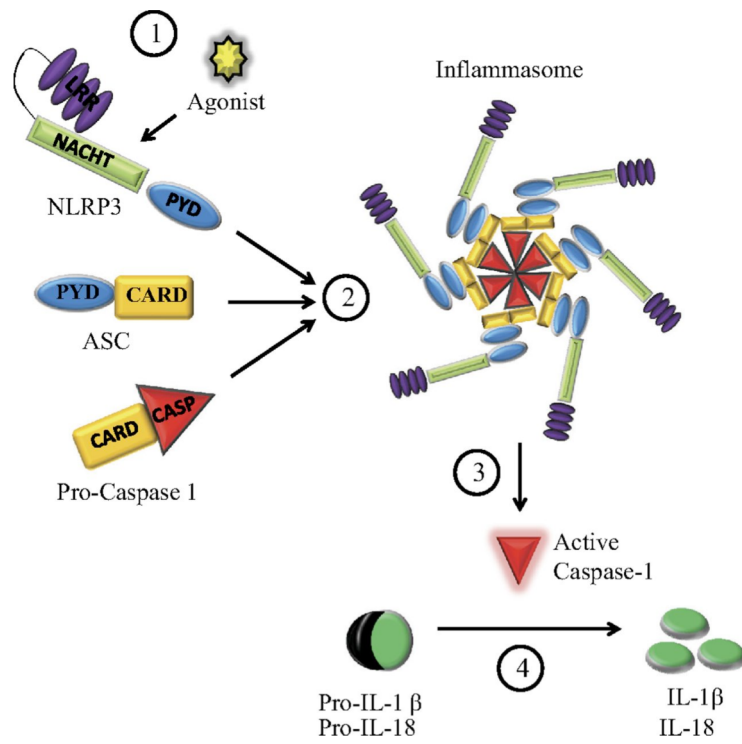
Fig 3.29

Les TLRs induisent l'activation de la cellule, mais pas la phagocytose

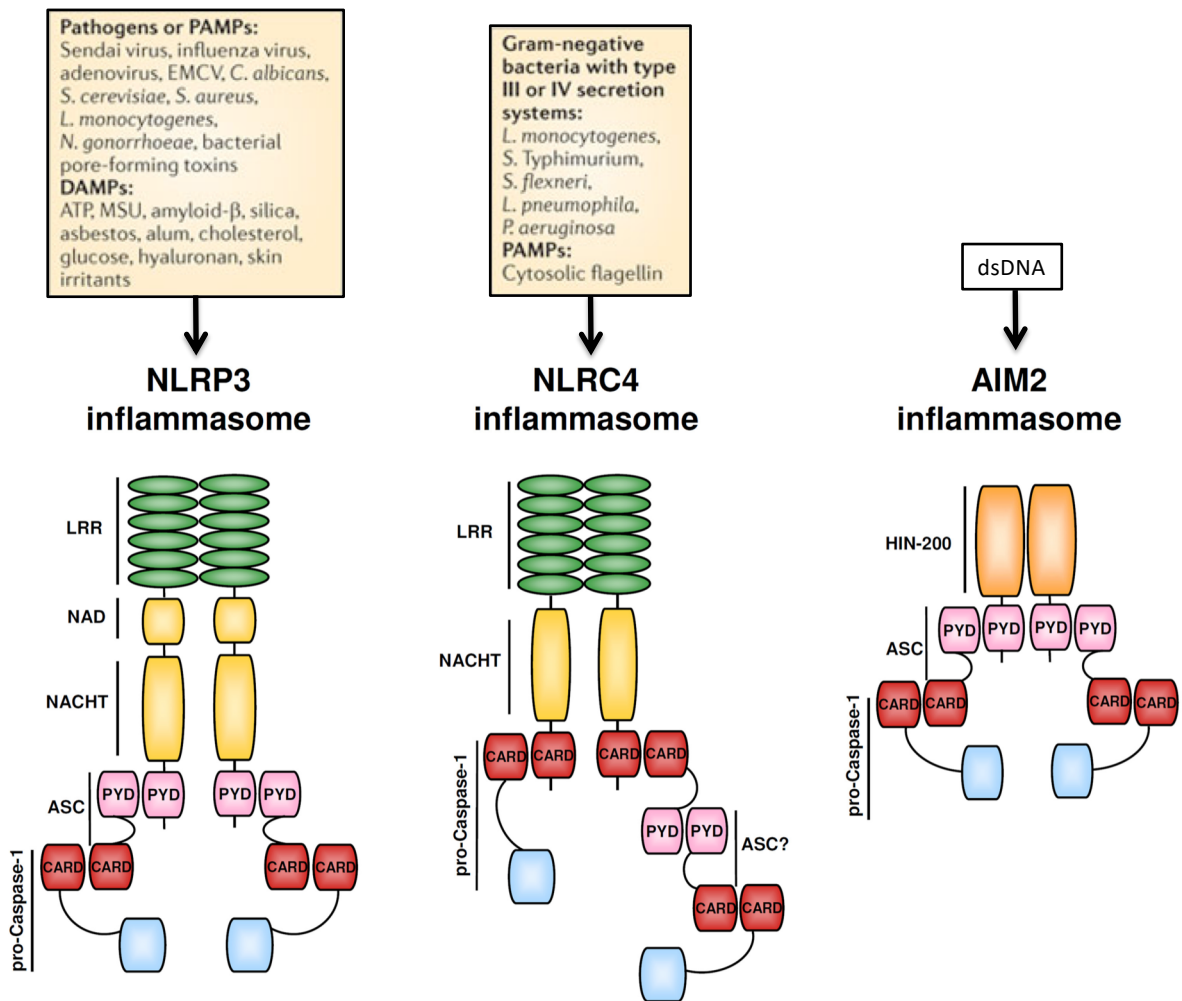


Activation de la cellule, synthèse des cytokines pro-inflammatoires, augmentation de CMH et molécules co-stimulatrices sur cellules présentatrices de l'antigène, modification des capacités migratoires (DCs vers la lymphé)

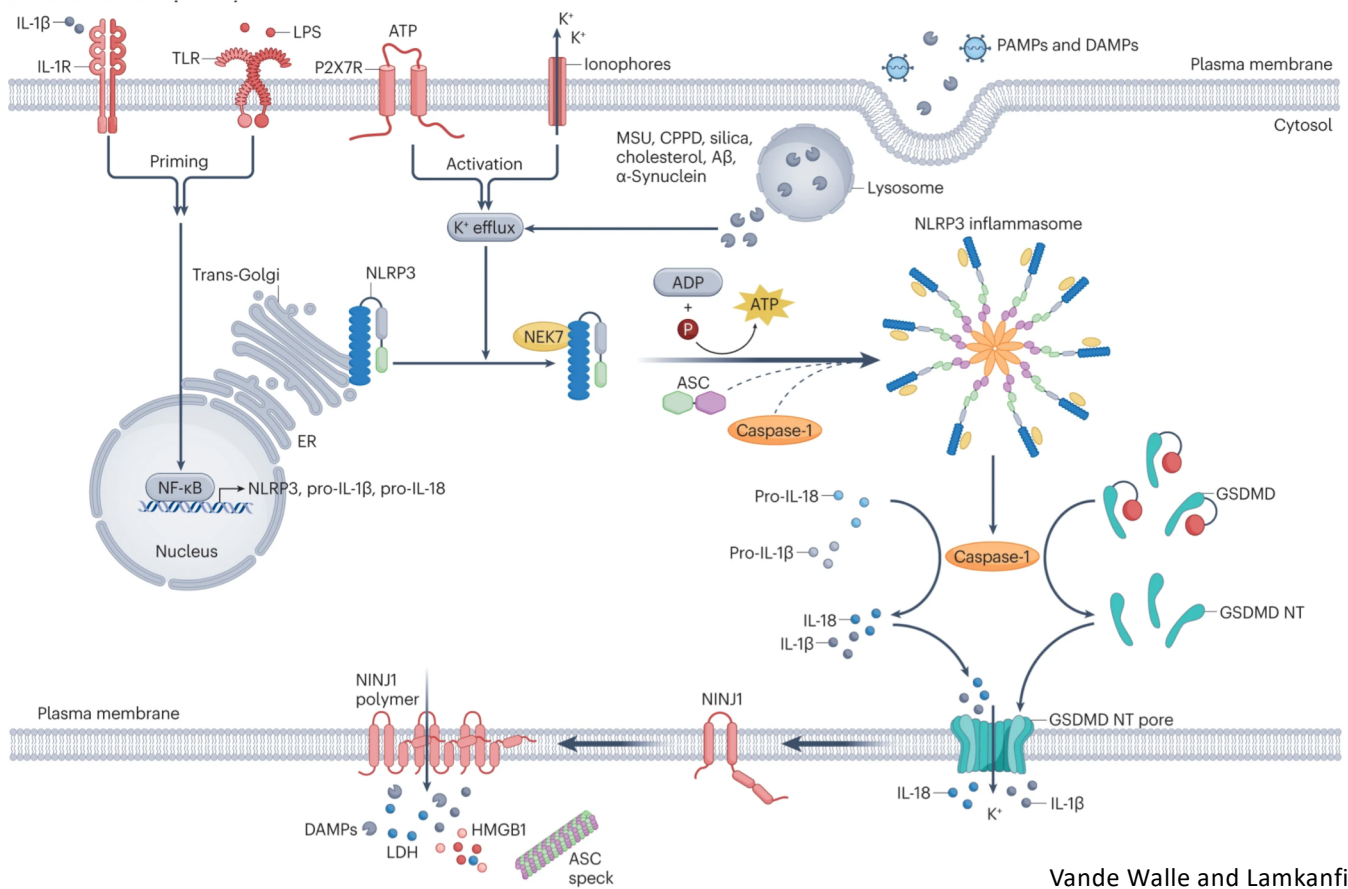
Les inflammasomes (I)



Les inflammasomes (II)

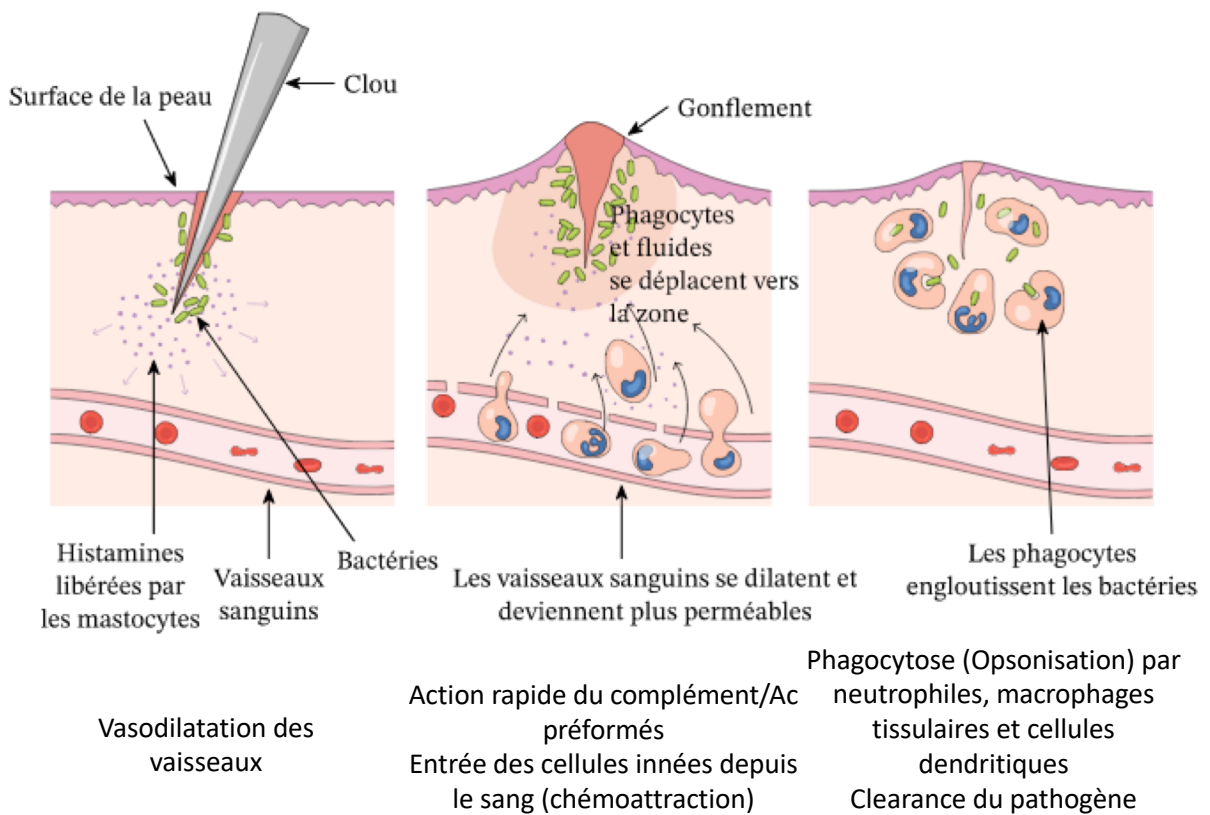


L'inflammasome permet la sécrétion/excrétion de l'IL1b, à fort pouvoir inflammatoire

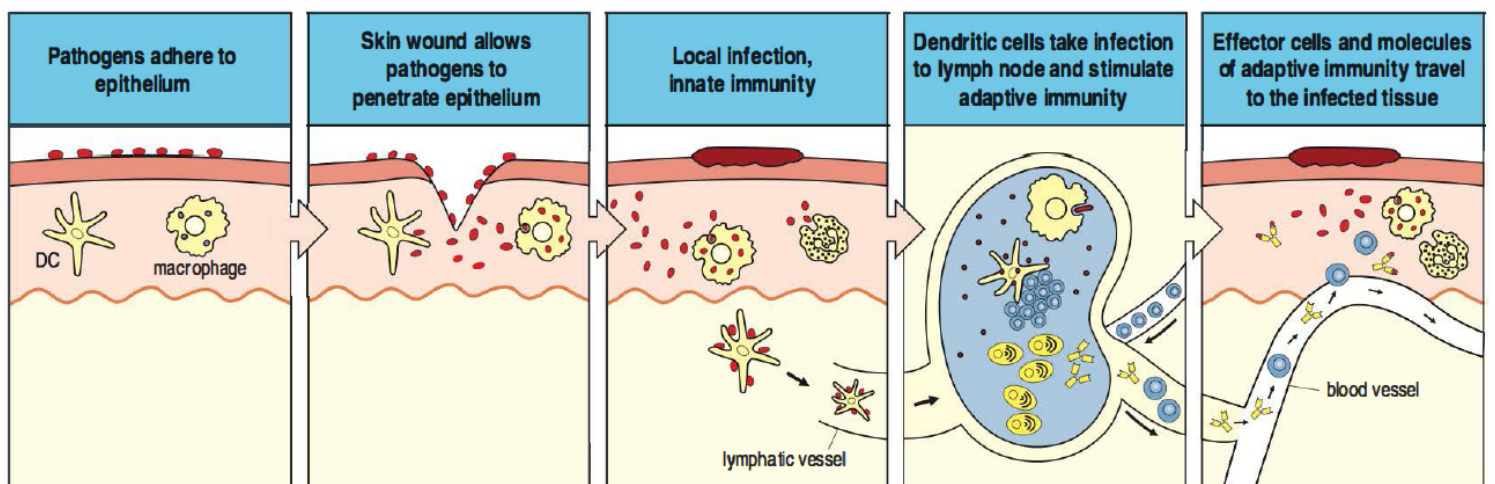


Vande Walle and Lamkanfi, 2024

L'inflammation: lien entre l'immunité innée et l'immunité acquise



L'inflammation: lien entre l'immunité innée et l'immunité acquise



Inflammation locale
(cours de C.Jandus,
C.Scheiermann,
K.Egervari)

Activation de l'immunité acquise
(cours de S.Hugues)

Présentation de l'Antigène dans les OLS
Activation des lymphocytes T et B
Reponse Ag-spécifique

Activation de l'endothélium
Chémoattraction d'autres cellules immunitaires
Effets systémiques de l'inflammation

Bilan sur l'immunité innée

Premières barrières de protection

Non spécifique de l'antigène/pathogène

PAMPs/PRRs (Toll-like Récepteurs)

Le système du complément

IFNs et Cellules Natural Killer

Le système phagocytaire

