

Introduction à l'immunologie

Stephanie Hugues

Département de Pathologie et Immunologie

Immunité adaptative

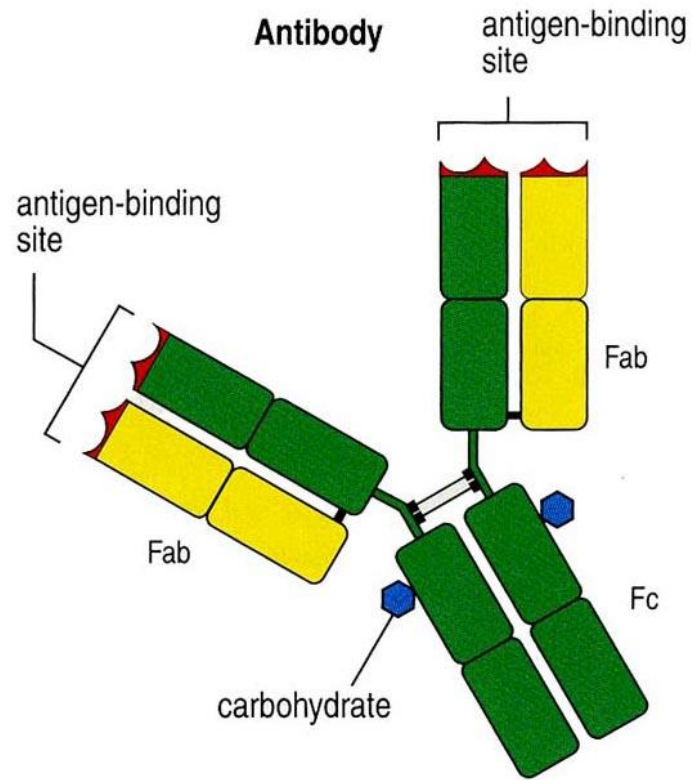
- Développement des lymphocytes T
Thymus : sélection positive / sélection négative (tolérance centrale)
- *Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (J. Villard)*
- Réponse des lymphocytes T, mécanismes effecteurs

- *Développement des lymphocytes B (O. Hartley)*
- Activation des lymphocytes B
- Production d'anticorps
Centre germinatif : switch isotypique et mutations hypersomatiques
- Fonctions des anticorps

- Tolérance T et B, immunopathologies : Autoimmunité (rupture de tolérance)
- Mémoire immunologique / principe des vaccins

Lymphocytes B: réponse adaptative humorale

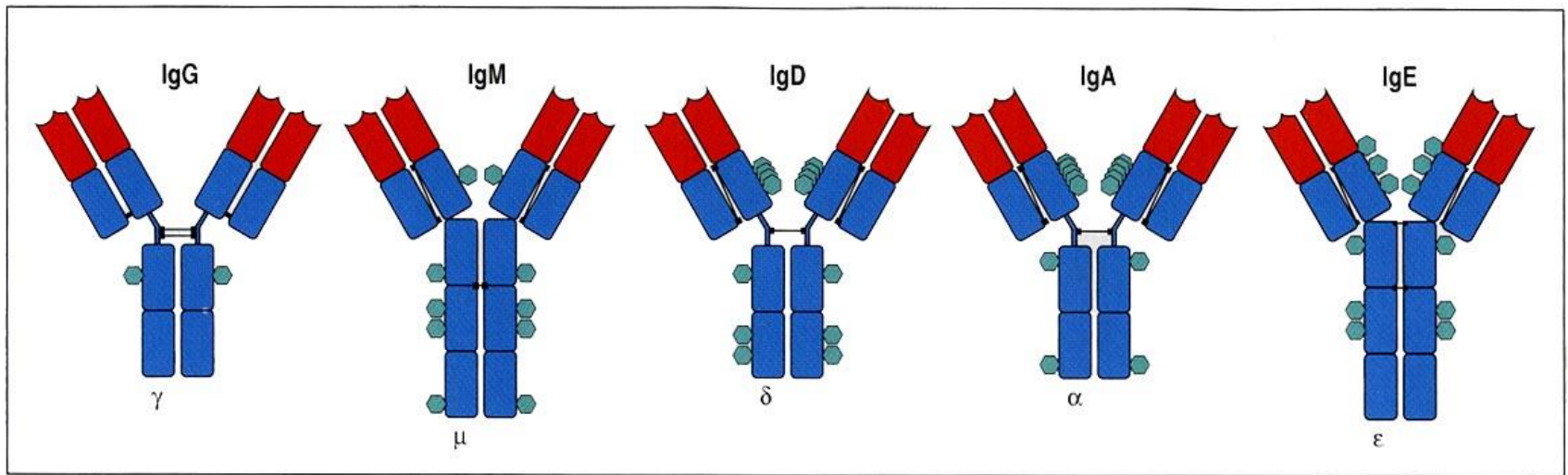
Production d'anticorps



2 chaînes lourdes
2 chaînes légères

(Fab: Fragment antigen binding, Fc: fraction cristallisable)

Les différents types d'anticorps : les isotypes (définis par la chaîne lourde)



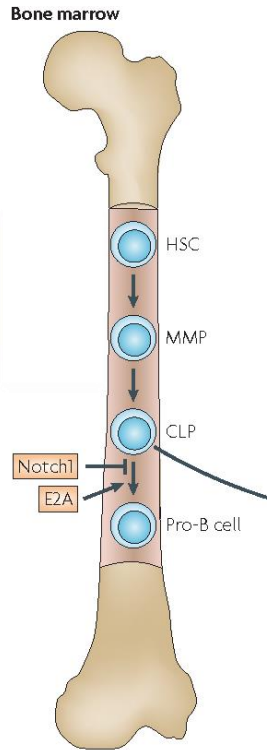
● Groupes carbohydrates
◆ Ponts DiS

Tous les isotypes d'**immunoglobulines** peuvent être exprimés comme :

- récepteurs de surface (ancrés dans la membrane du lymphocyte B) = **récepteur B (BCR)**
- **anticorps** (molécules solubles produits par les plasmocytes)

Figure 4.5

Réarrangement et expression du récepteur des cellules B (BCR): dans la moelle osseuse



(cours Oliver Hartley)

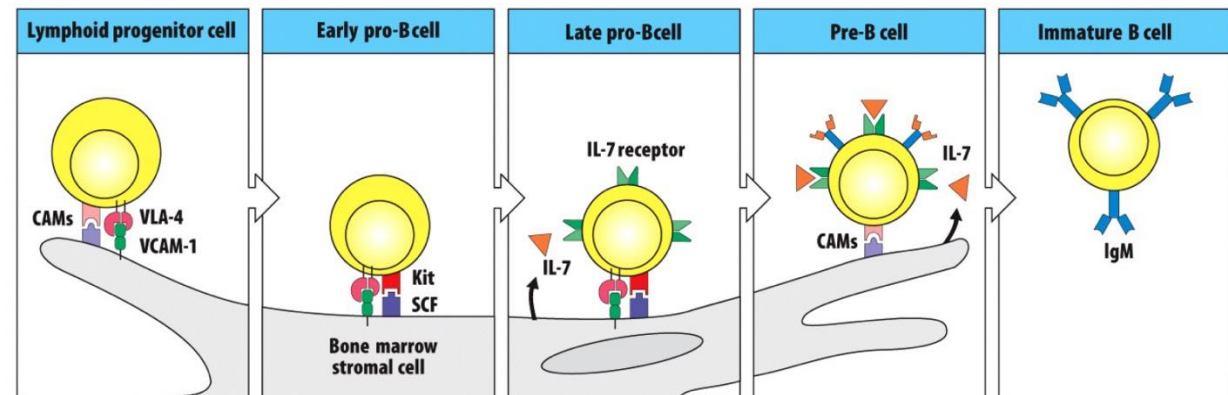


Figure 6.5 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



Réarrangement gènes BCR

I. Aifantis, E. Raetz, S. Buonamici Nat Review Immunol 2008

(SCF: Stem Cell Factor; CAMs: cell adhesion molecules)

Réarrangement du récepteur des lymphocytes B (BCR)

recombinaison somatique des gènes des immunoglobulines **PENDANT** la différenciation du lymphocyte B : un processus irréversible qui a lieu dans la moelle osseuse

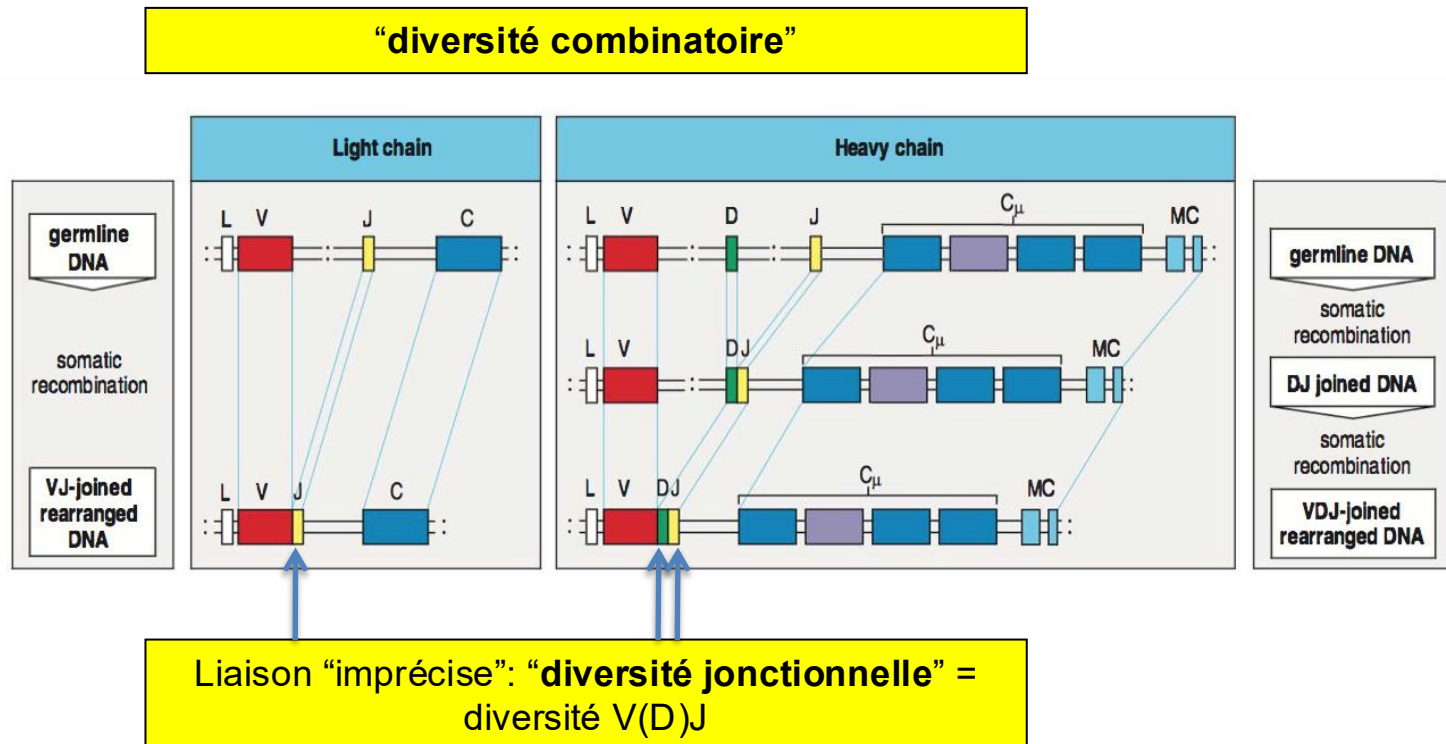


Figure 4.16 (cours Oliver Hartley)

Diversité des BCR : diversité combinatoire et jonctionnelle

Number of gene segments in human immunoglobulin loci			
Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	31–36	29–33	38–46
Diversity (D)	0	0	23
Joining (J)	5	4–5	6
Constant (C)	1	4–5	9

Combinatorial diversity: $\sim 2 \times 10^6$

Junctional diversity $\sim 3 \times 10^7$

Total diversity $> 10^{13}$

Figure 4.17

Le lymphocyte B mature naif co-exprime des IgM et IgD membranaires (épissage alternatif)

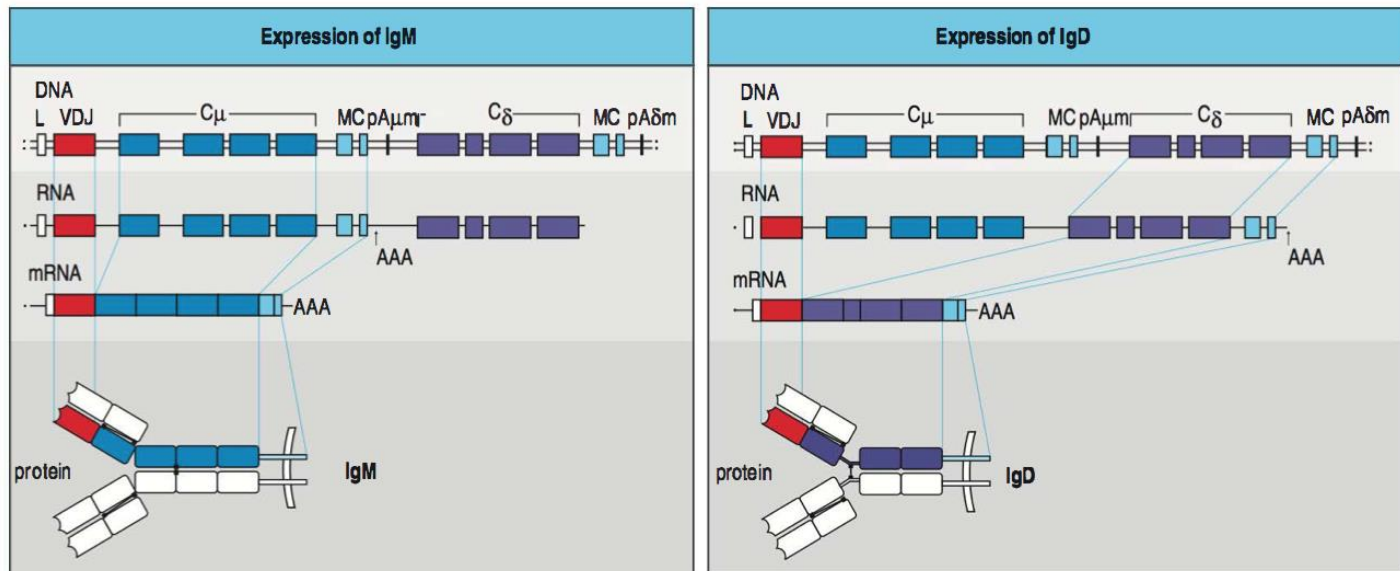
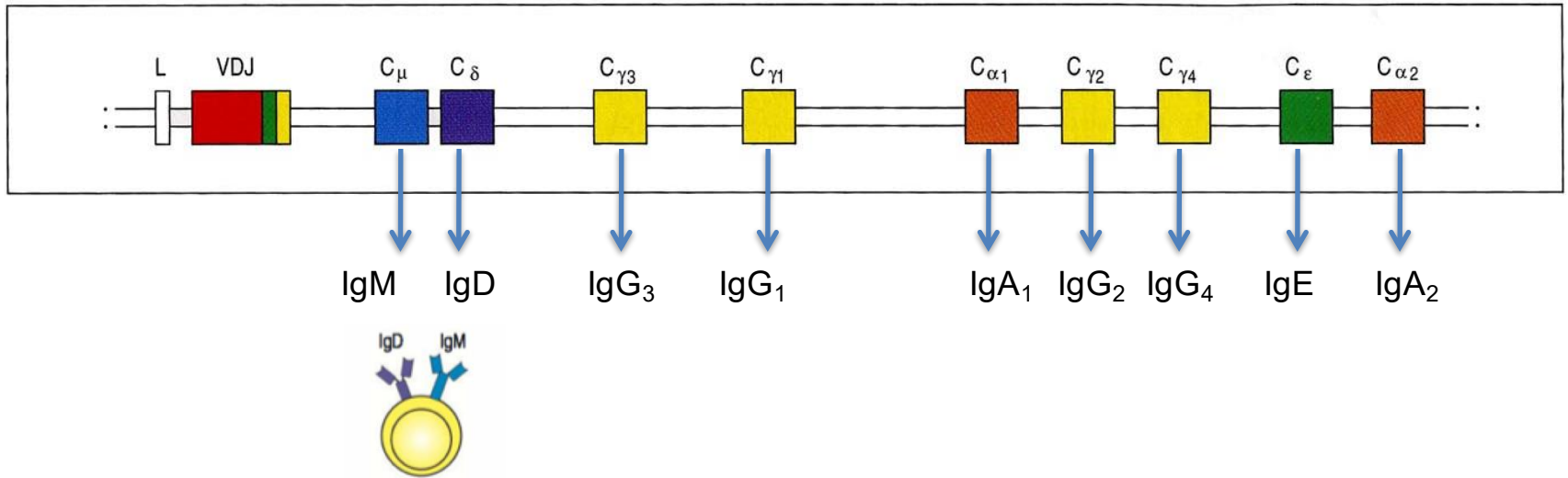


Figure 4.22

Activation des lymphocytes B : dans les organes lymphoïdes secondaires

Sortie de la Moelle osseuse →

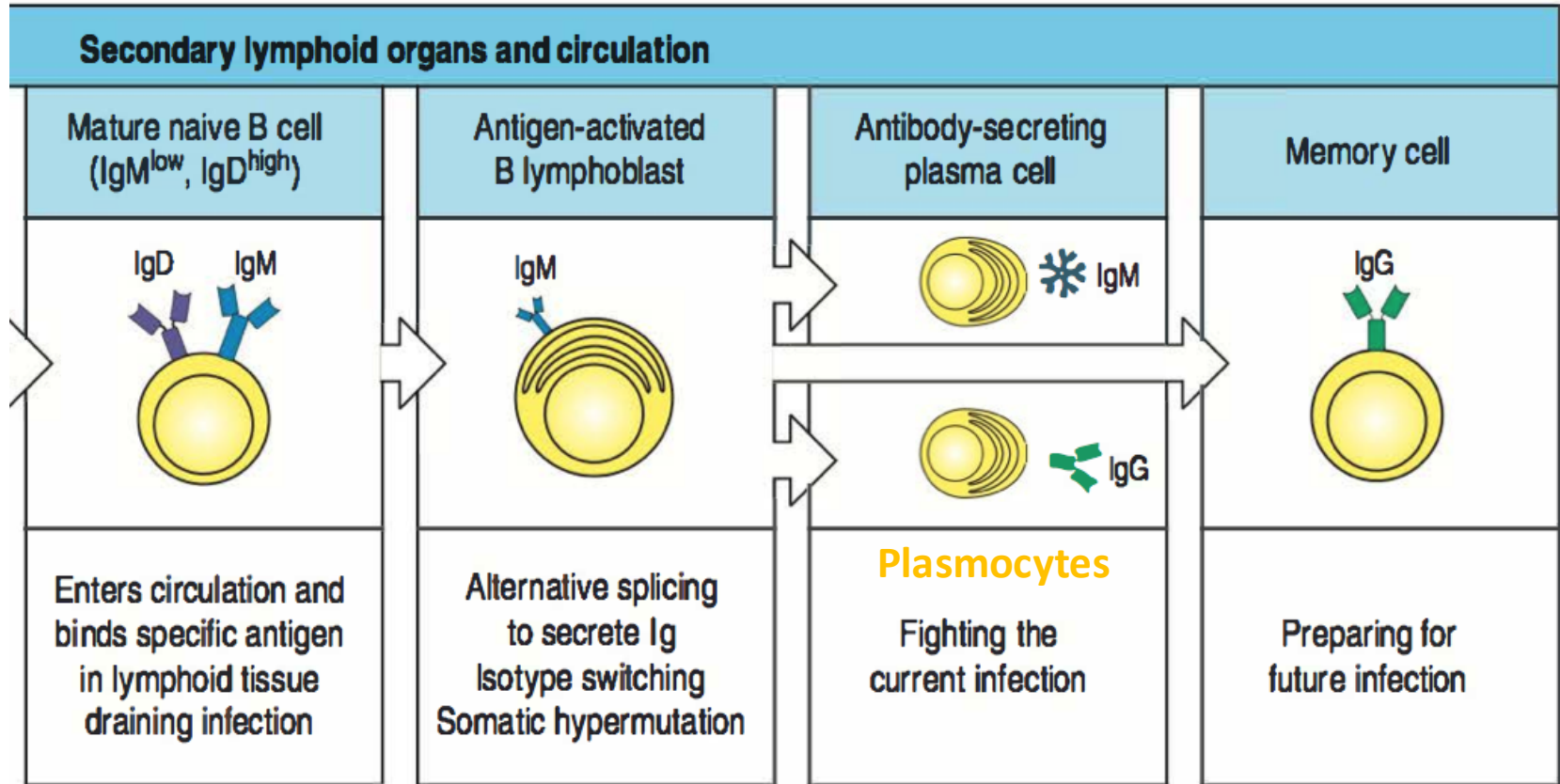


Figure 6.24

(exemple des IgG, pourraient être des IgA ou des IgE)

Liaison d'un antigène par un anticorps

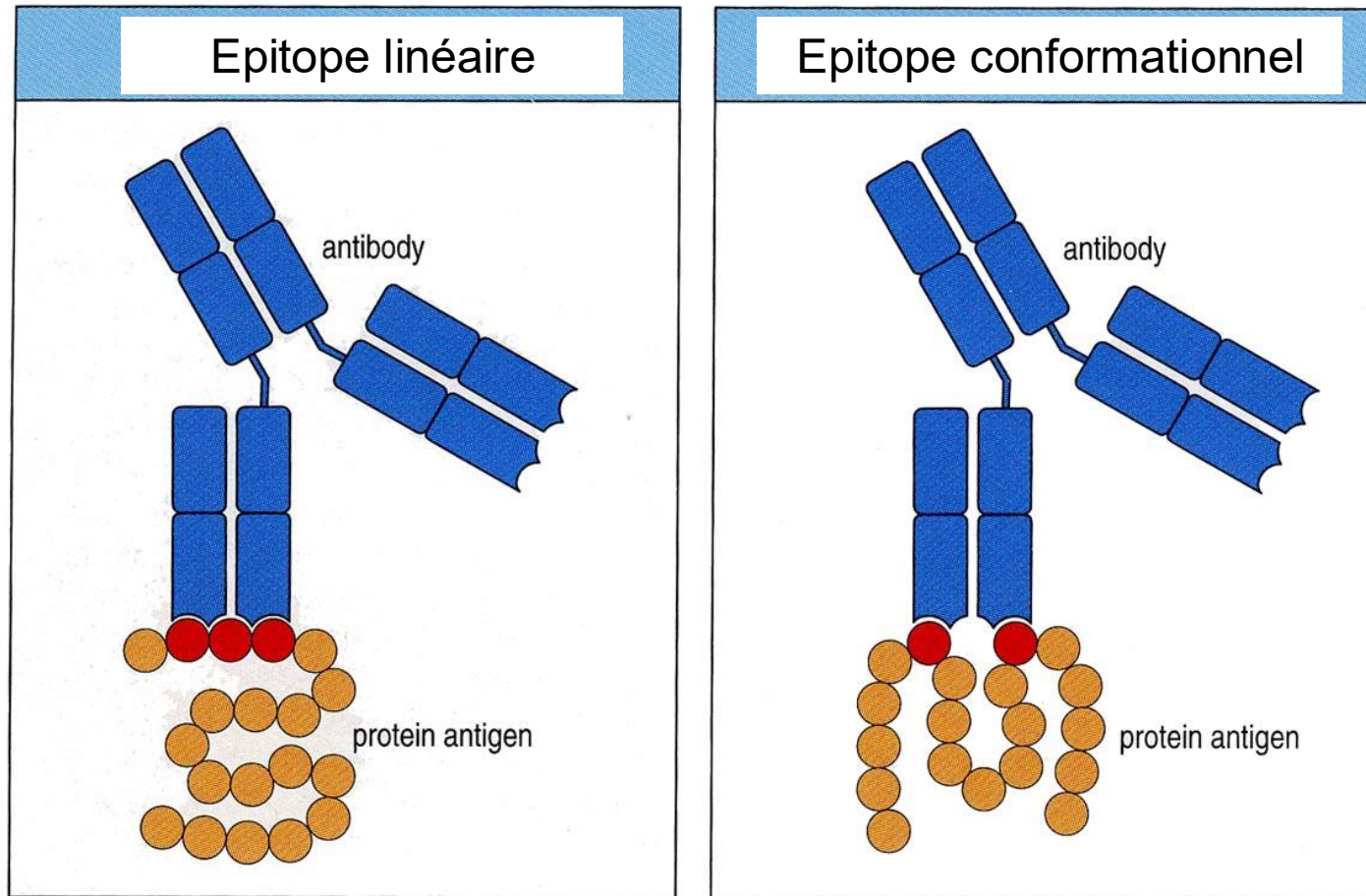


Figure 4.11

- Antigène : Molécule qui peut servir comme cible d'une réponse immune
- Epitope: Partie d'un antigène reconnue un lymphocyte

Activation des lymphocytes B : **signal 1** = signalisation par le BCR

Ganglion lymphatique

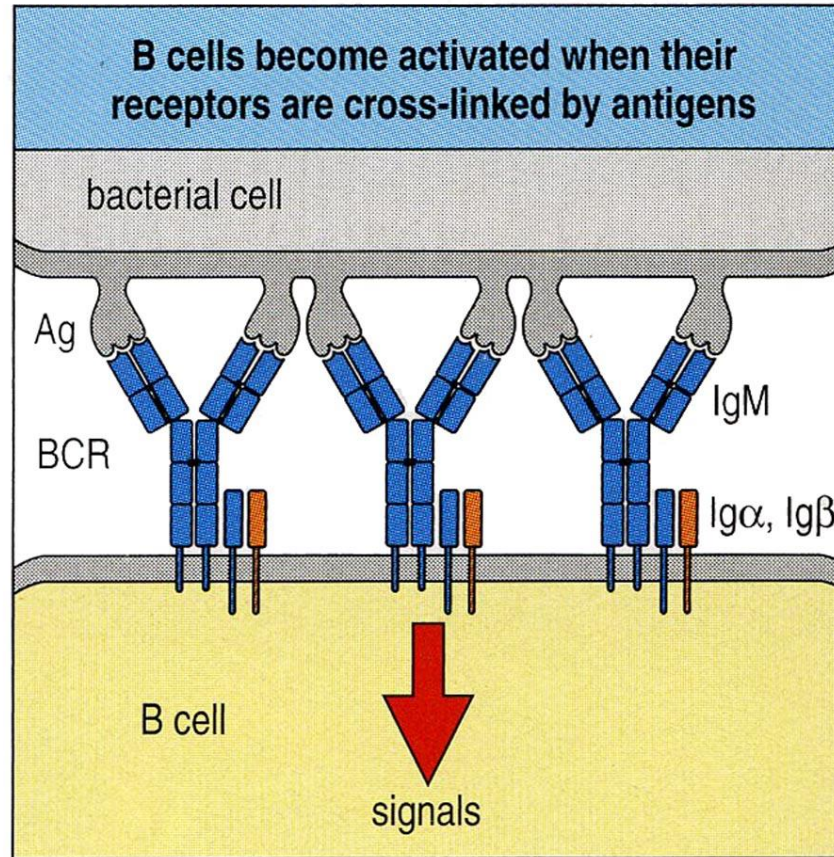


Figure 9.1

Réponse T-indépendante → souvent antigène polysaccharidique, répétitif (ex. capsules bactériennes) → Plasmocyte sécrétant des IgM

Réponse T-dépendante → généralement antigène protéique → besoin de la coopération B-T

Activation des lymphocytes B : signal 2 = aide des lymphocytes T CD4⁺

Ganglion lymphatique

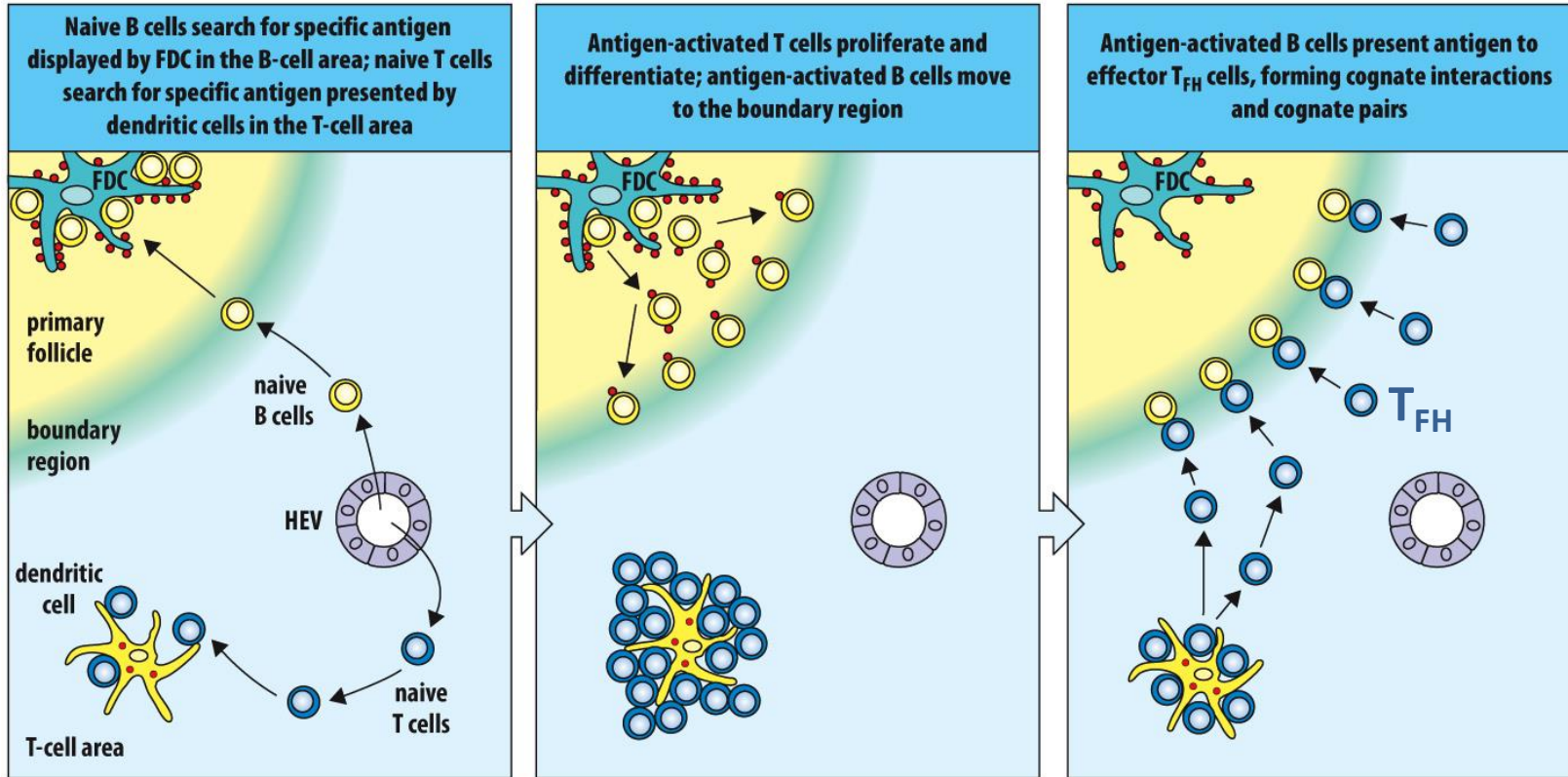
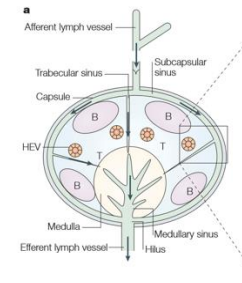


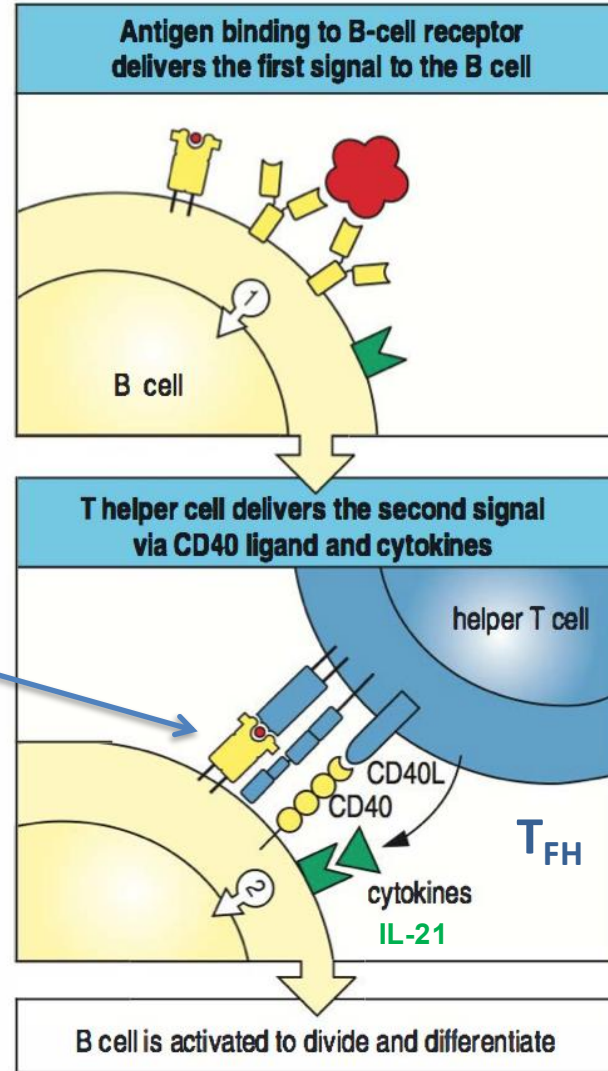
Figure 9.7 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

FDC = cellule dendritique (DC) folliculaire (origine non-hématopoïétique) = réservoir d'antigènes sous forme native

Interaction T-B : spécifique de l'antigène
= Synapse Immunologique

Figure 9.7

Activation des lymphocytes B : signal 2 = aide des lymphocytes T CD4⁺



Signal 1:
reconnaissance antigène

Aide des LT CD4⁺ =
Spécifique de l'antigène
Synapse immunologique

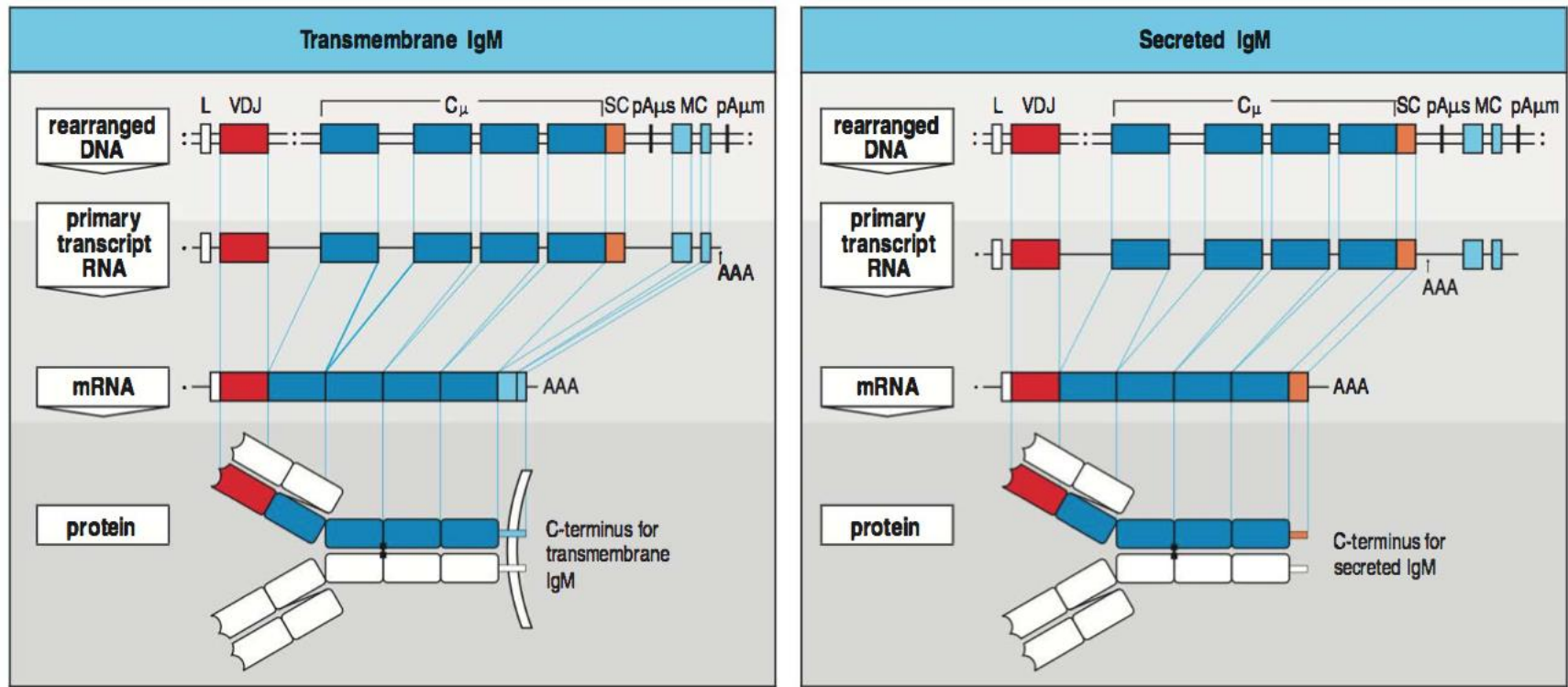
Le LB présente sur le MHCII les peptides provenant de l'antigène internalisé par son BCR

Interaction avec le LT CD4⁺ qui exprime un TCR spécifique des complexes peptide-MHCII à la surface du LB

Signal 2:
aide du T_{FH}

= Coopération T-B pour la production d'anticorps

Le lymphocyte B activé sécrète d'abord des IgM lors de sa différenciation en plasmocytes (épissage alternatif)



→ **MC** : membrane coding / **SC** : secretion coding

Figure 4.24



Le centre germinatif: maturation et différenciation de lymphocytes B

Figure 9.9

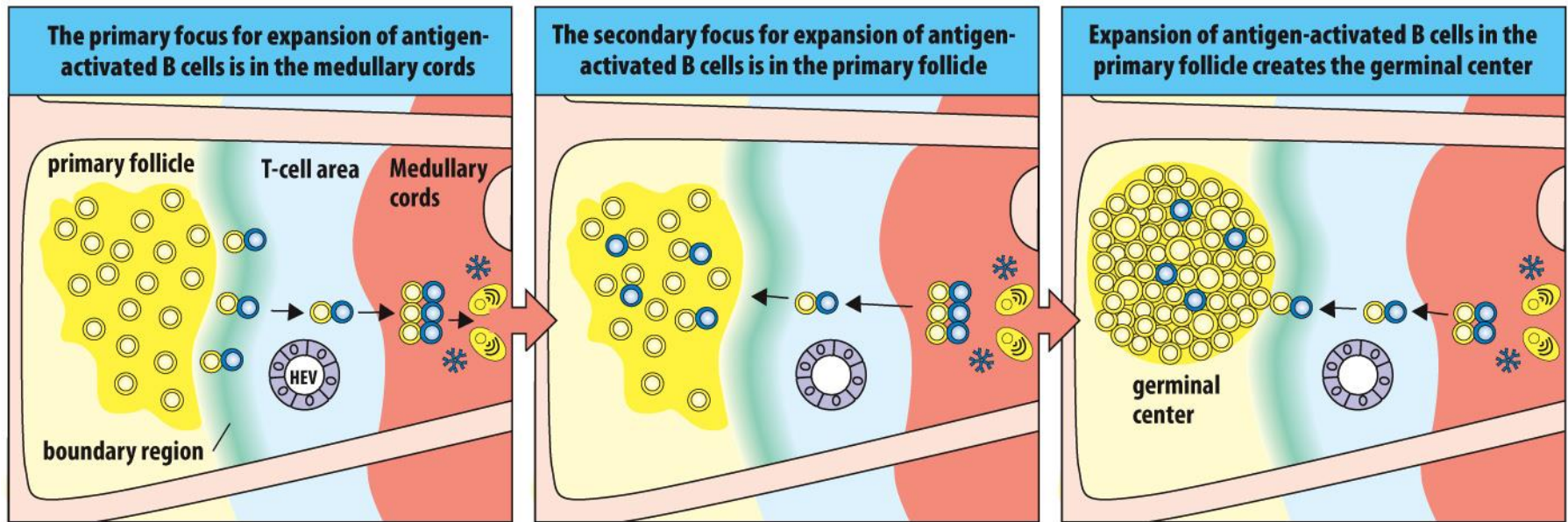


Figure 9.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

→ Initiation centre germinatif

Le centre germinatif:

maturation et différenciation de lymphocytes B

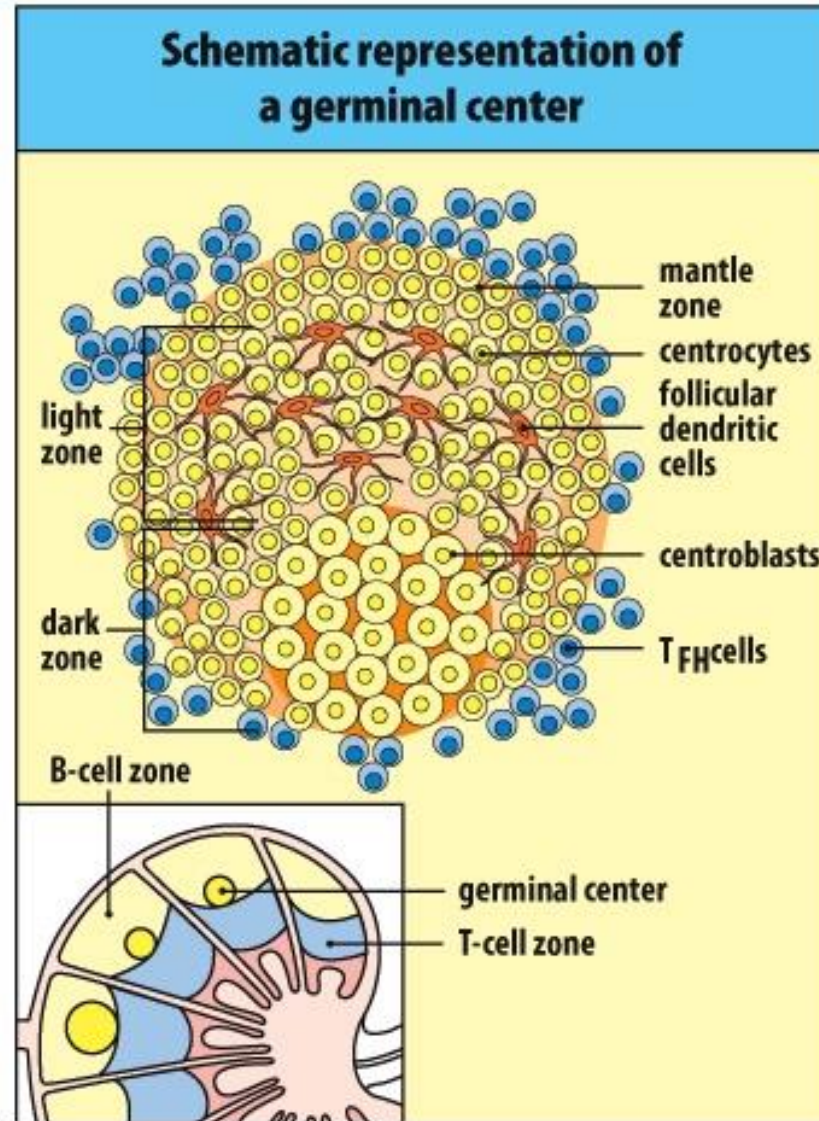


Figure 9.11

Le centre germinatif:

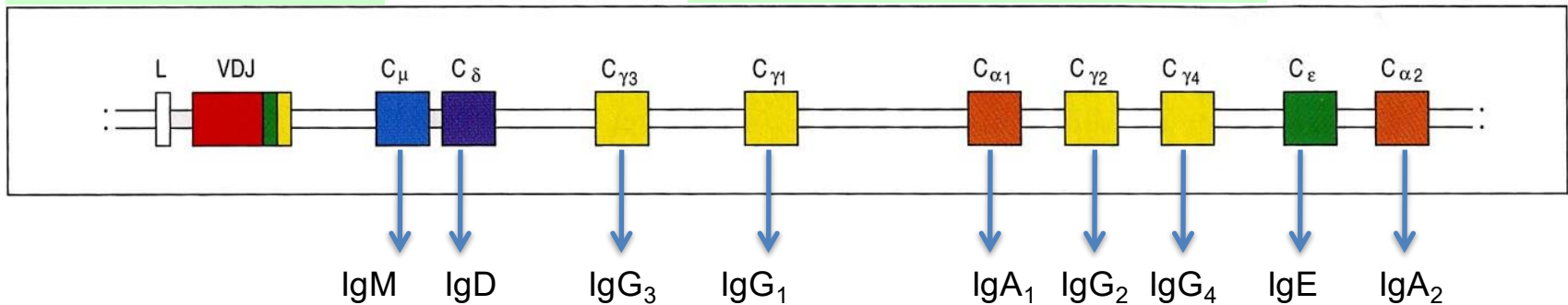
maturation et différenciation de lymphocytes B

LB activé : prolifération (centroblaste) ++++ → Expression des enzymes AID

AID : activation induced cytidine deaminase

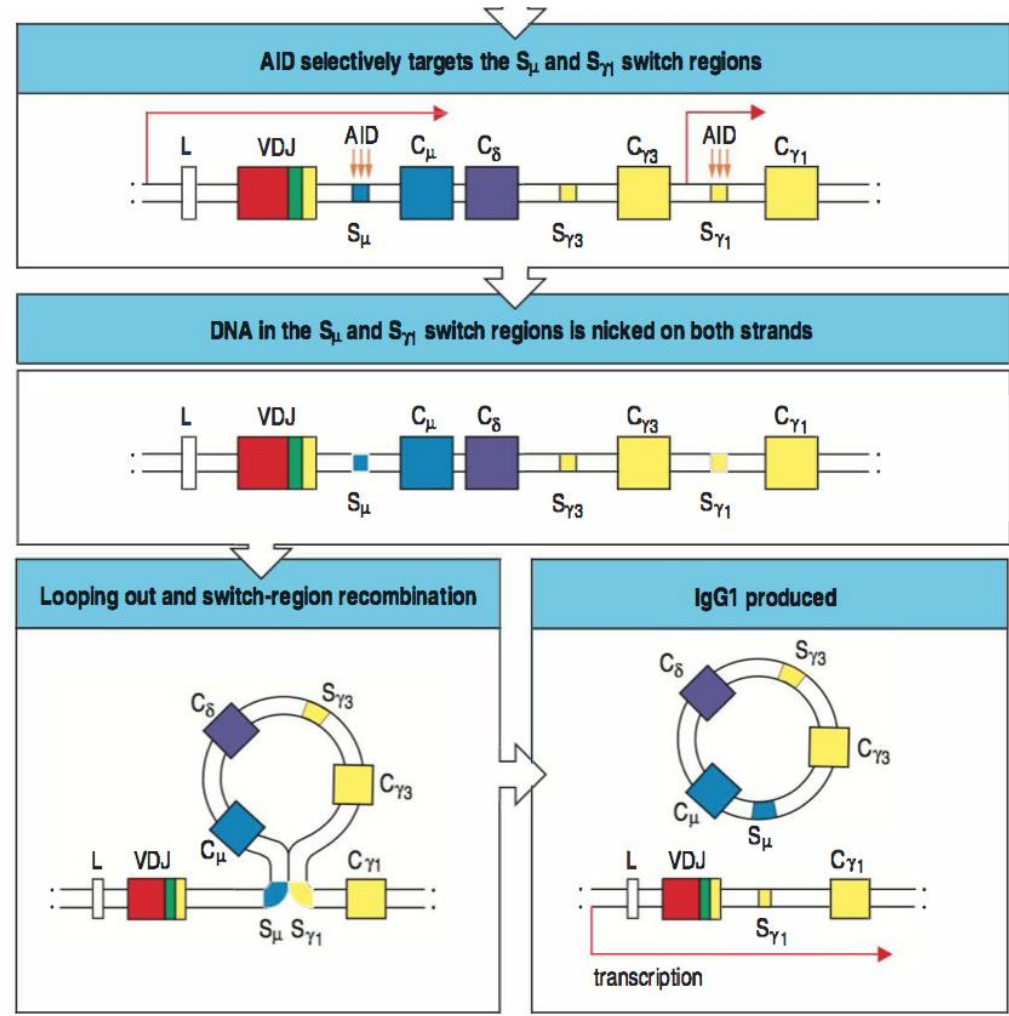
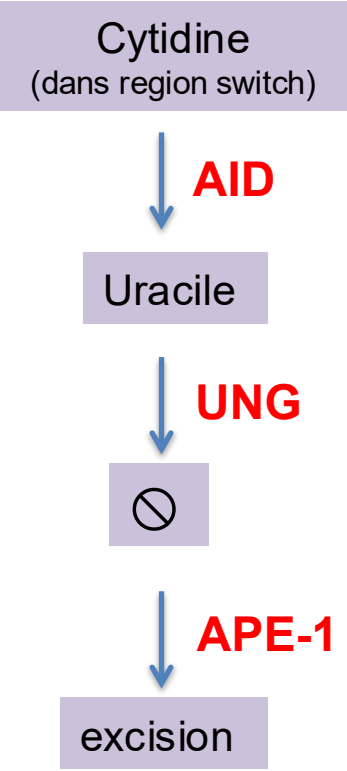
Maturation d'affinité:
Meilleure reconnaissance de l'antigène

Switch isotypique:
La chaîne lourde des anticorps définit l'isotype → changement d'isotype



Le switch isotypique

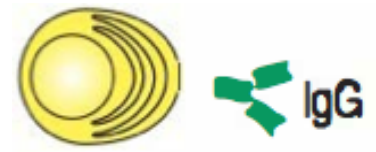
Figure 4.28



AID : activation induced cytidine deaminase

UNG : Uracile DNA glycosylase

APE-1 : endonucléase



**Plasmocytes
IgG1**

- pendant la réponse immunitaire (uniquement lymphocytes B spécifiques activés)
- processus irréversible
- dans les centres germinatifs

Switch isotypique → les isotypes d'immunoglobulines

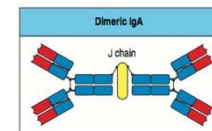
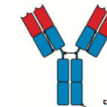
Figure 9.13

T_{helper}
↓

Influence of cytokines on antibody isotype switching							
Cytokine	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgA	IgE
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits		Induces
IL-5						Augments production	
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces		Inhibits
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces		Induces	



IgM : pentamériques



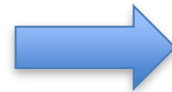
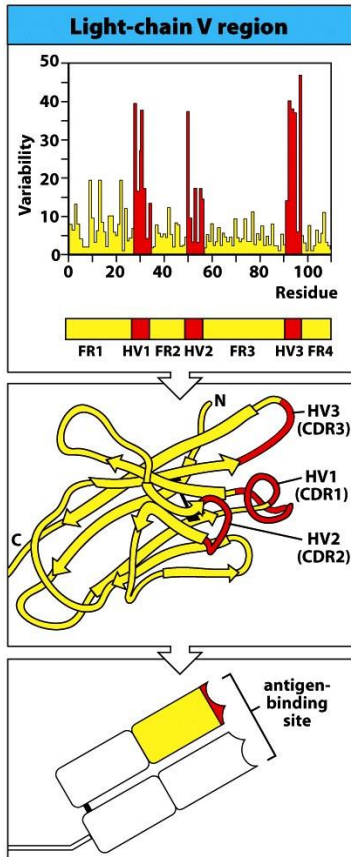
Hypermutations somatiques → Maturation d'affinité

Lymphocyte B en prolifération, **AID** actives



Mutations aléatoires

Régions CDR (complementarity determining regions) = régions HV (hypervariables)



Peut donner des anticorps avec affinité augmentée
(même spécificité antigénique!)

Figure 4.8 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Figure 4.8

Hypermutations somatiques → Maturation d'affinité

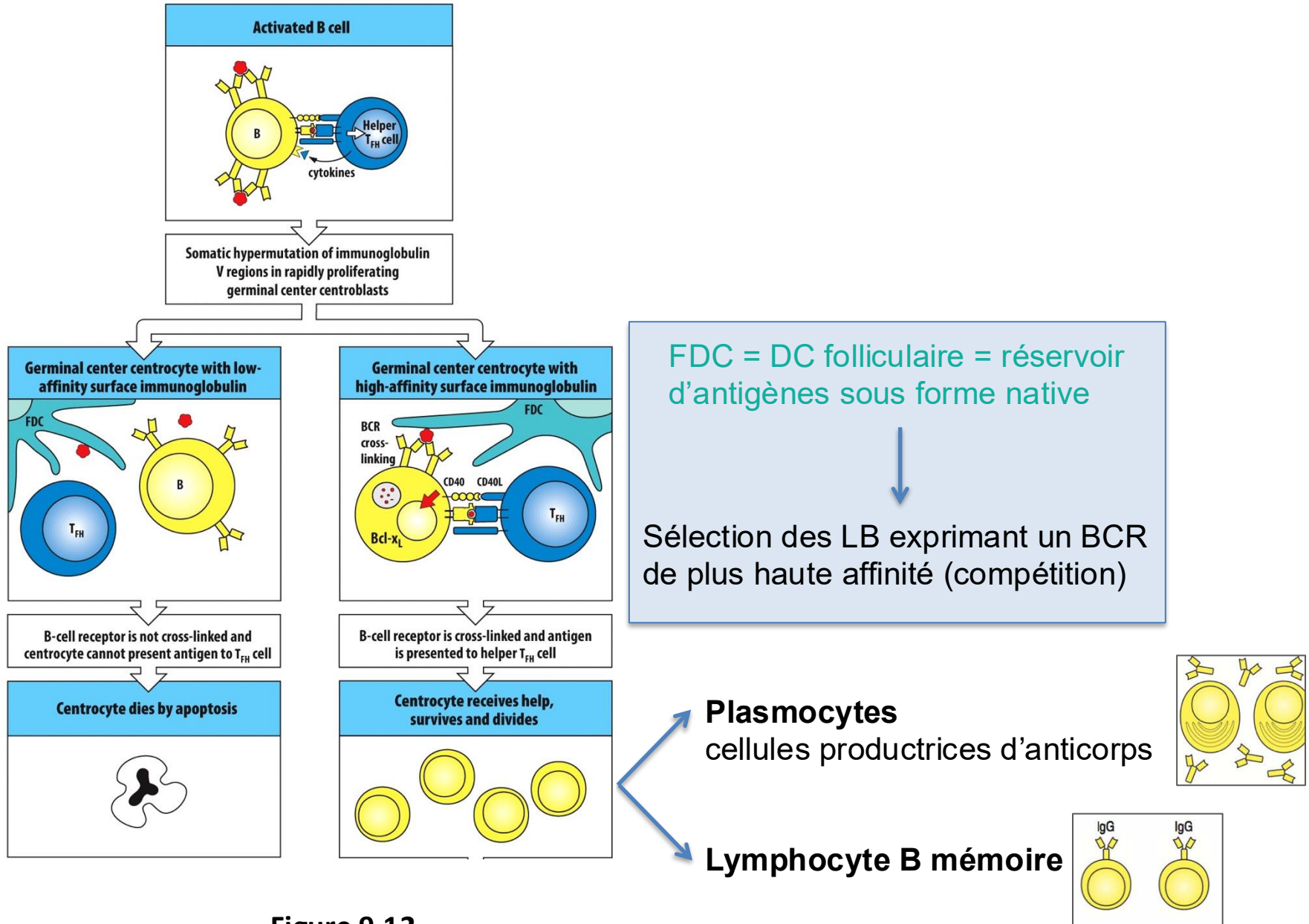


Figure 9.12

Distribution des différents isotypes d'anticorps dans le corps

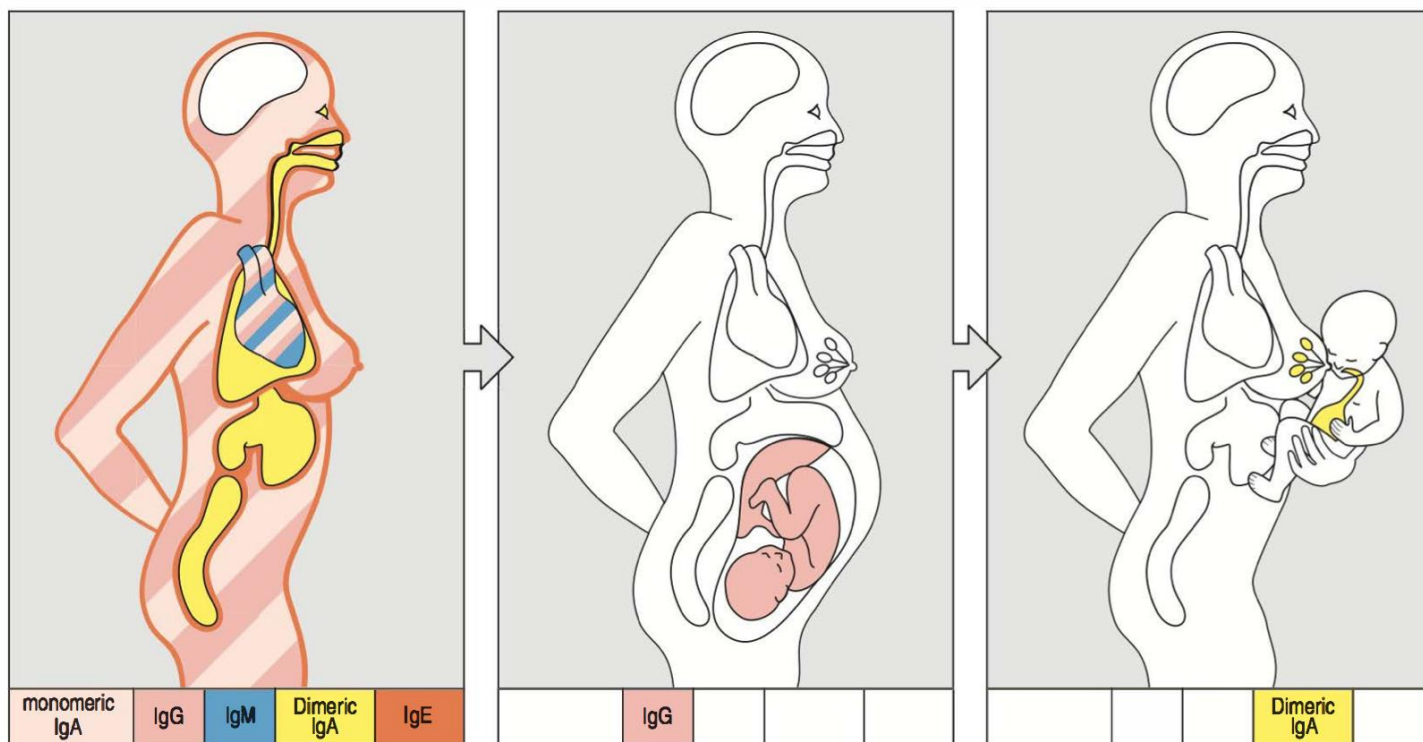


Figure 9.21

- * **IgM (pentamérique), IgG, monomeric IgA** : sang
- * **IgG, (monomeric IgA)** : fluide extracellulaire
- * **Dimeric IgA** : épithélium des muqueuses
- * **IgE** : associés avec les mastocytes (tissus connectifs : peau, voies respiratoire et système intestinal)

IgG : transport actif dans les tissus

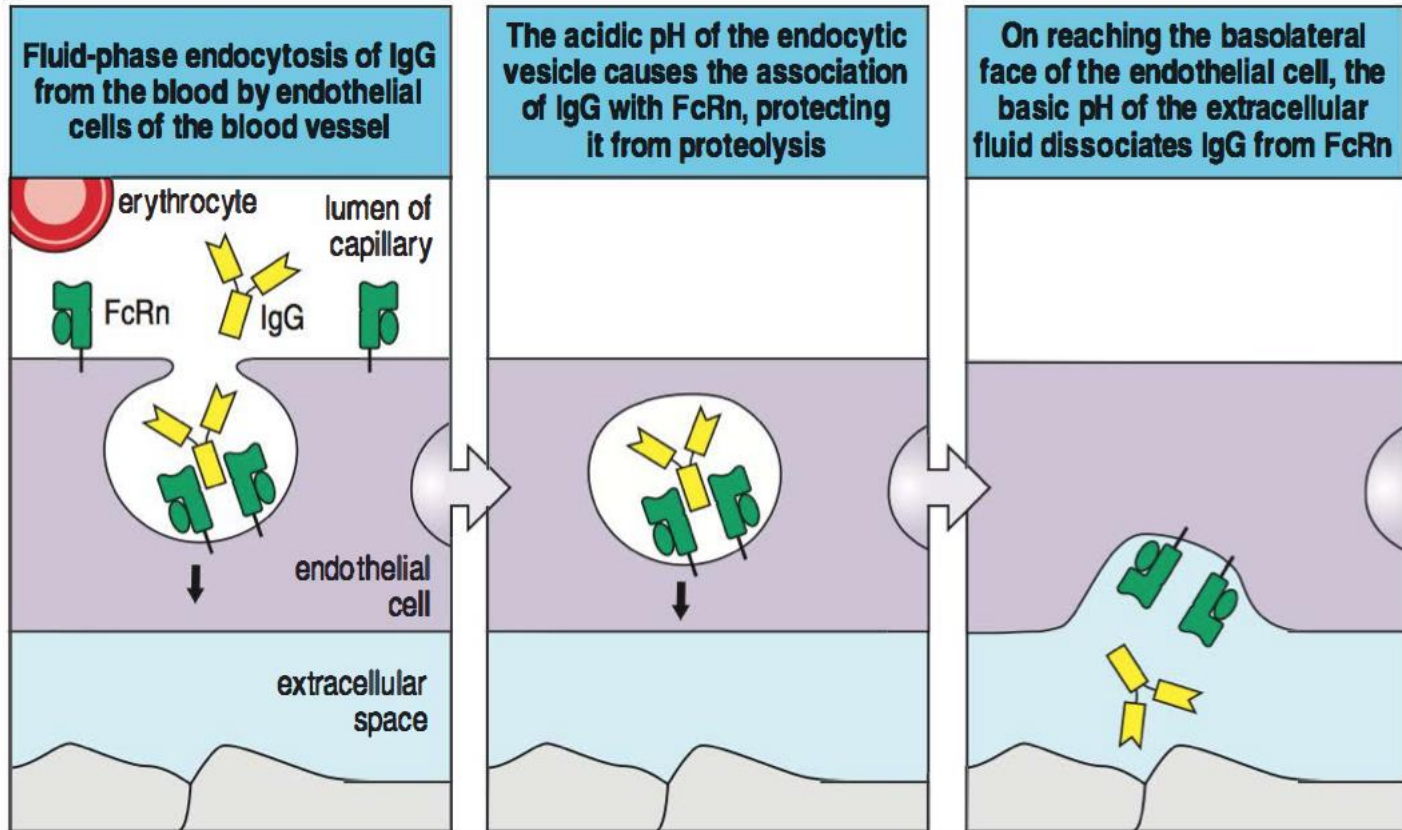


Figure 9.17

IgA dimérique : dans les surfaces mucosales

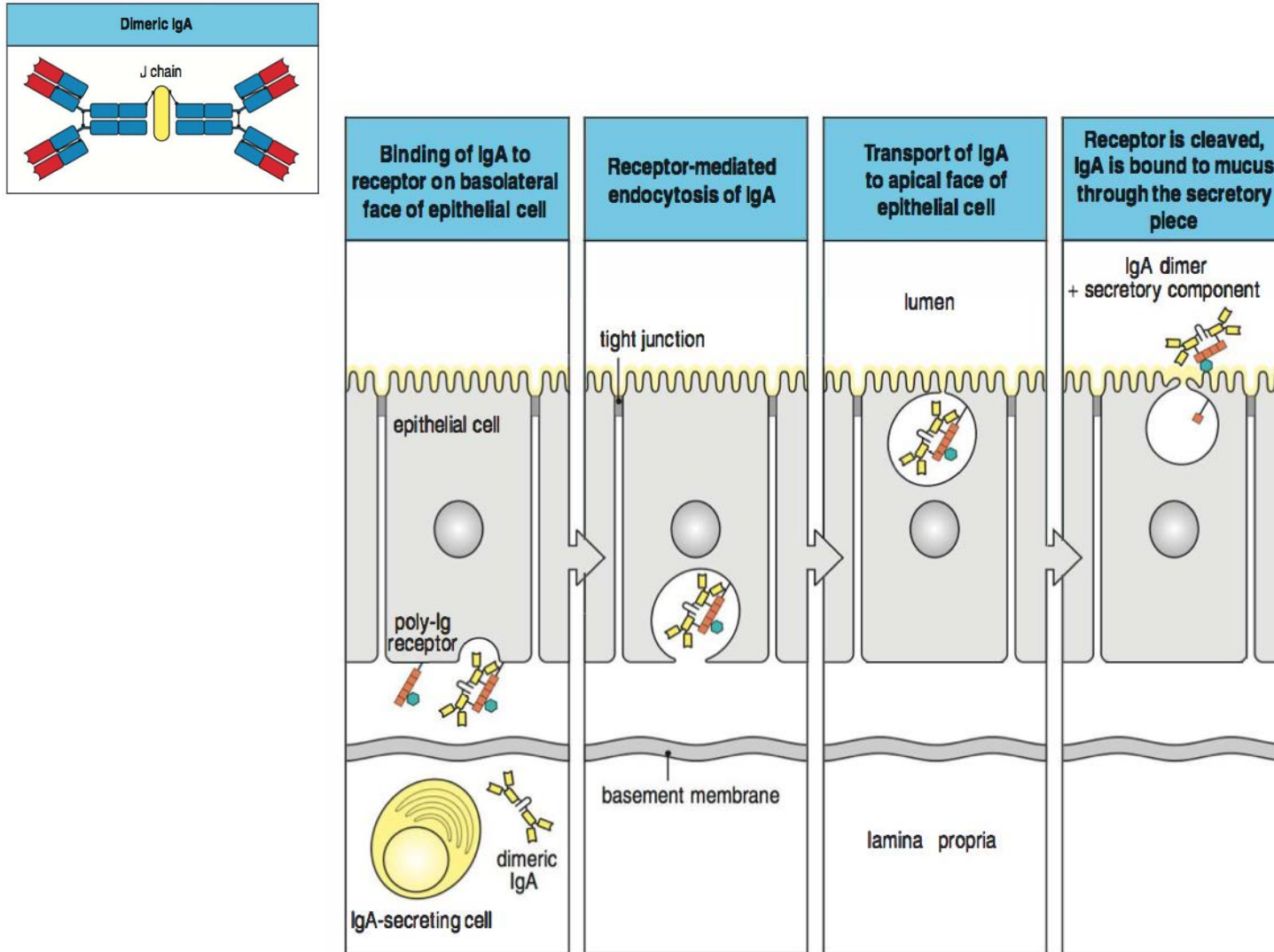


Figure 9.18



Empêche la colonisation de l'épithélium des muqueuses par les microorganismes

Période de vulnérabilité au cours de la première année

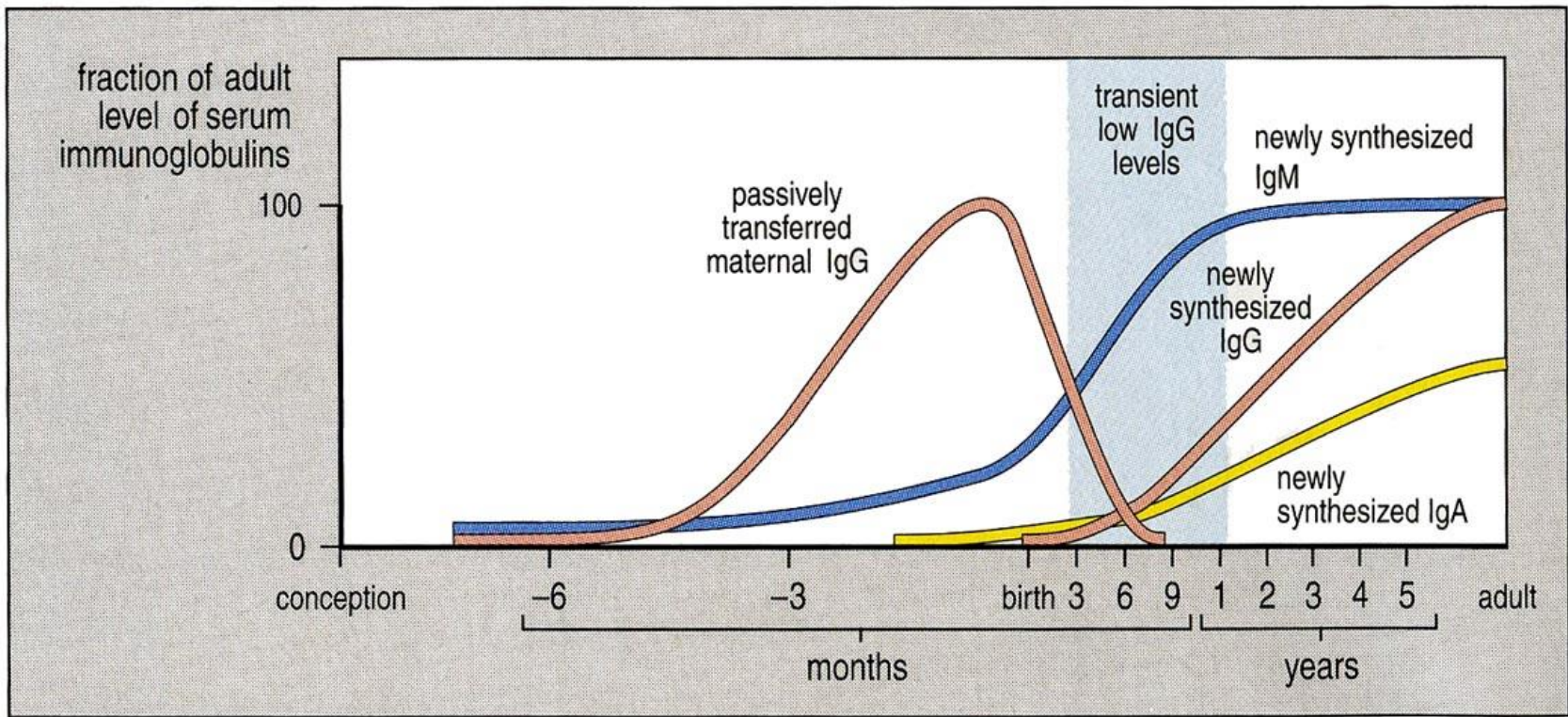
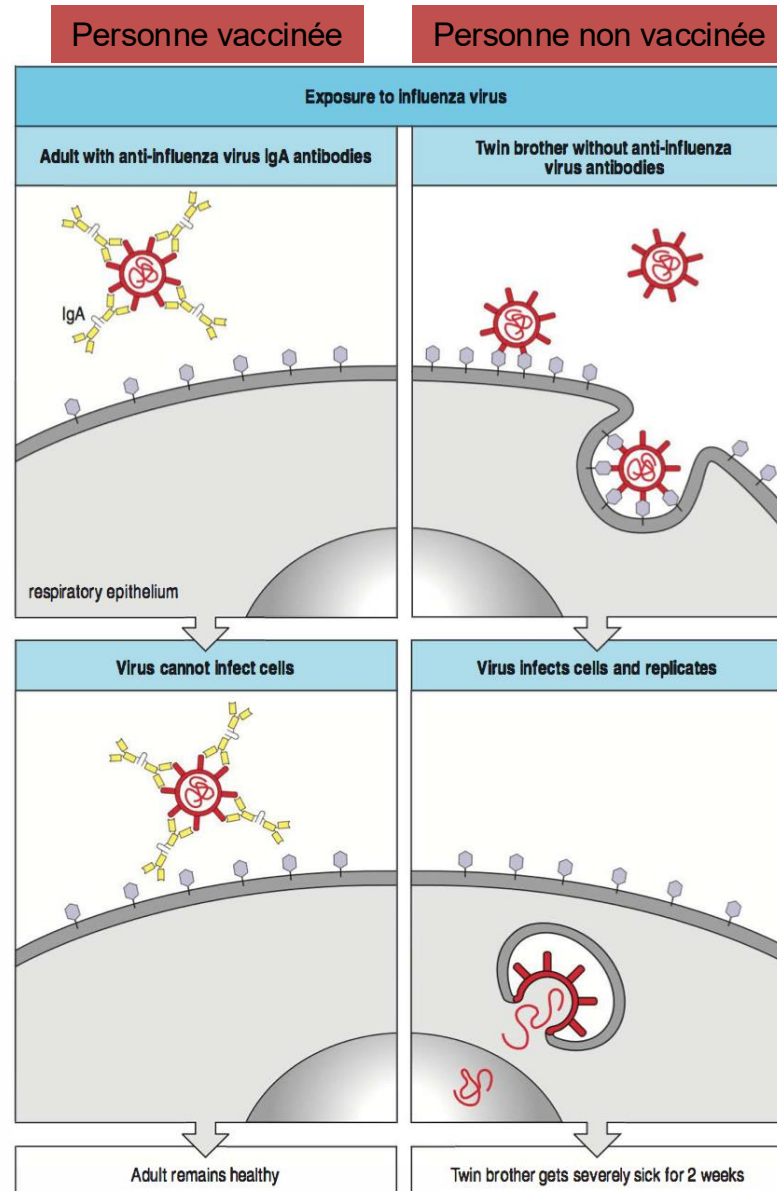


Figure 9.22

Fonctions des anticorps : neutralisation des virus

IgA
IgG



Le virus ne peut entrer dans la cellule et donc ne peut se répliquer = **NEUTRALISATION**

Figure 9.23

Fonctions des anticorps : neutralisation des bactéries

IgA

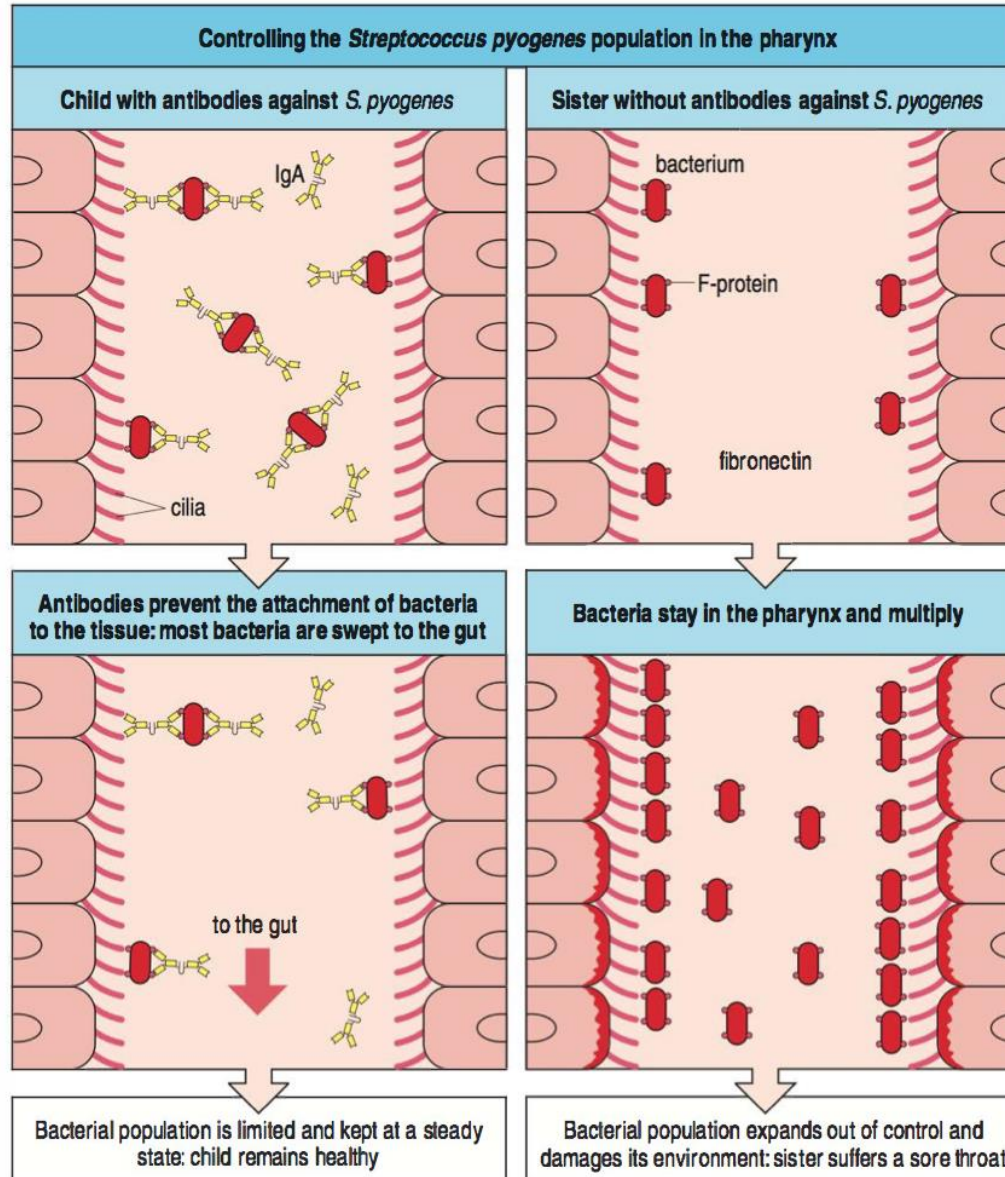


Figure 9.24

La bactérie ne peut pas se fixer sur les cellules épithéliales, pas d'obstruction des voies respiratoires = **NEUTRALISATION**

Fonctions des anticorps : neutralisation des toxines (IgA, IgG)

Toxines : 2 parties : * une partie lie un récepteur sur la cellule
* une partie possède la fonction toxique

(ex: toxine diphtérique, toxine tétanique)

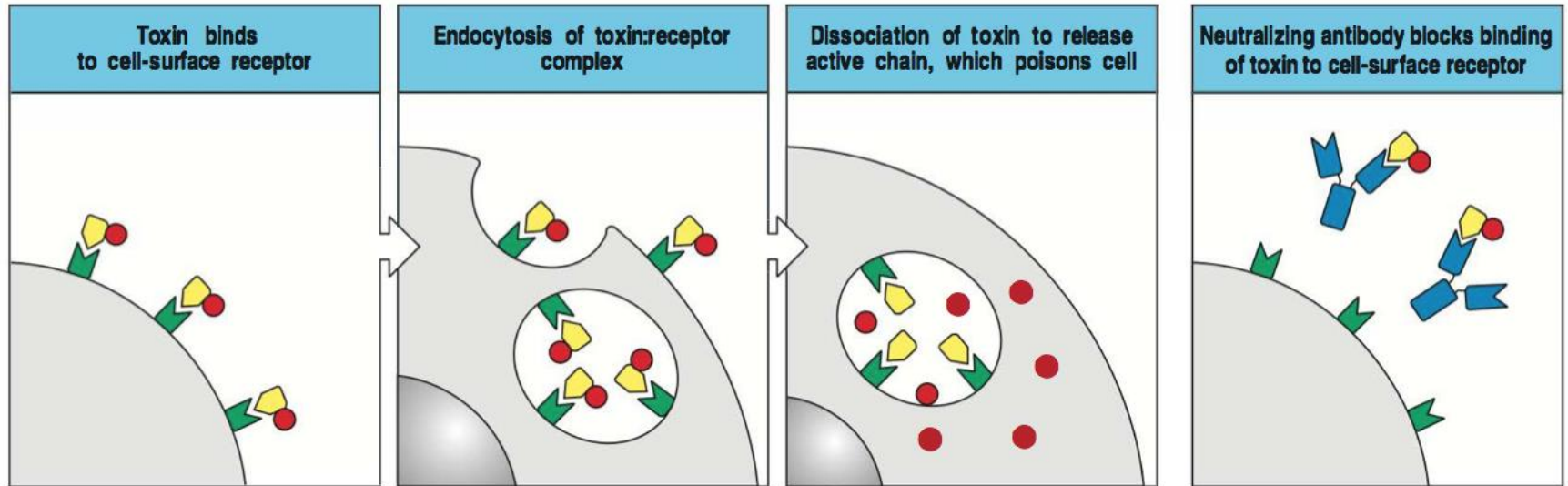


Figure 9.26

L'IgG empêche la fixation, et donc l'internalisation, de la toxine dans la cellule
= **NEUTRALISATION**

Fonctions des anticorps : activation du **complément** = **voie classique**

IgM

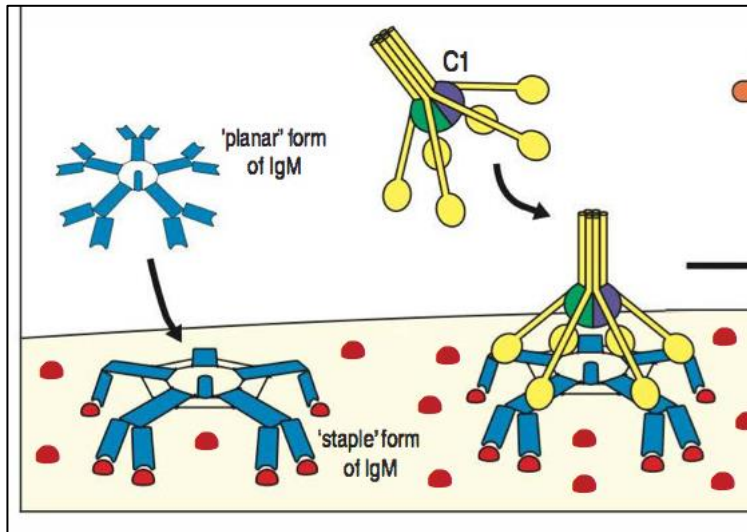


Figure 9.28

IgG

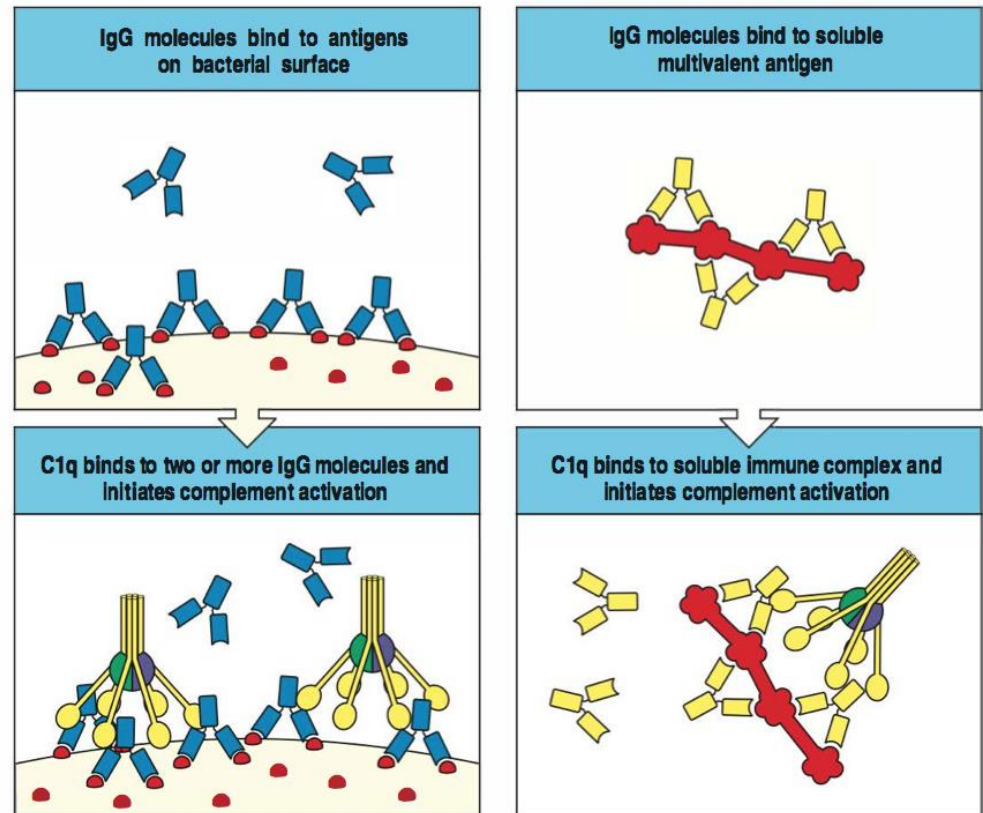


Figure 9.31

→ Activation de la voie classique du complément --> élimination du pathogène
(cours Julien Bertrand)

Fonctions des anticorps : opsonisation des pathogènes

Phagocytes : possèdent des récepteurs à la partie Fc des anticorps
(neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques)

IgG

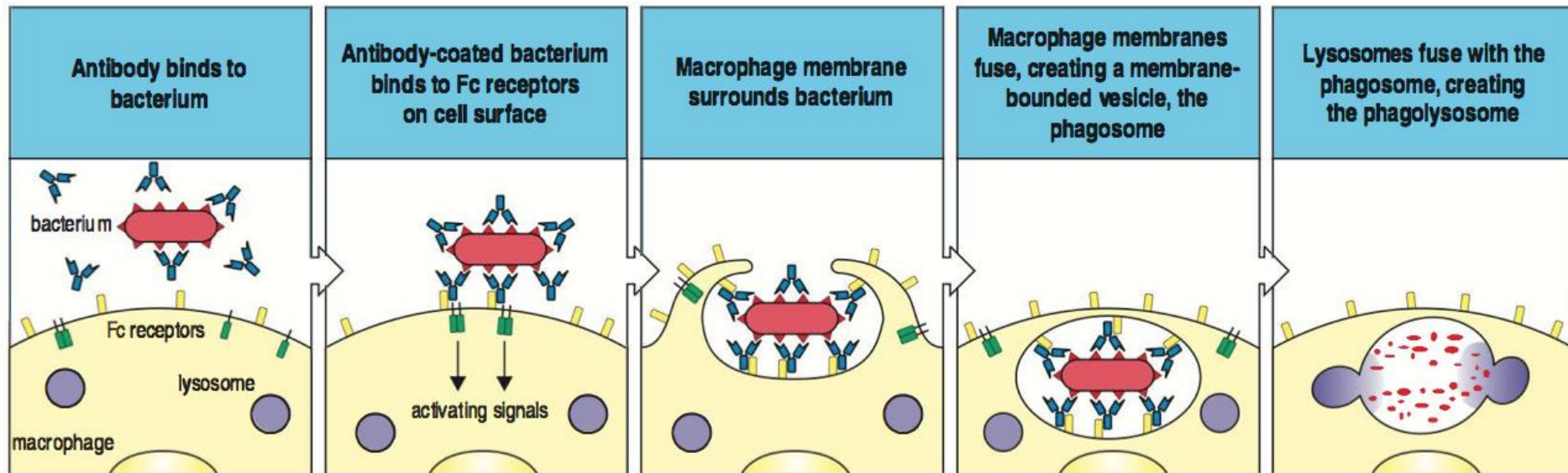
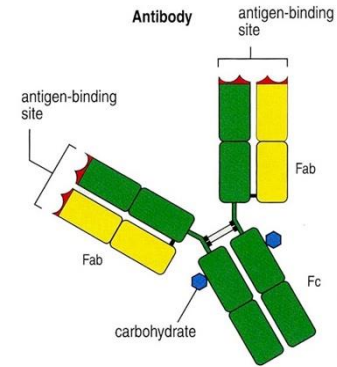


Figure 9.34

→ Opsonisation, phagocytose et destruction des bactéries, virus.

(cours Julien Bertrand)

Fonctions des anticorps : **ADCC** par les NK (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)

Cellules NK : expriment le récepteur FcγRIII :
→ reconnaît les cellules cibles « recouvertes » avec des IgG

IgG

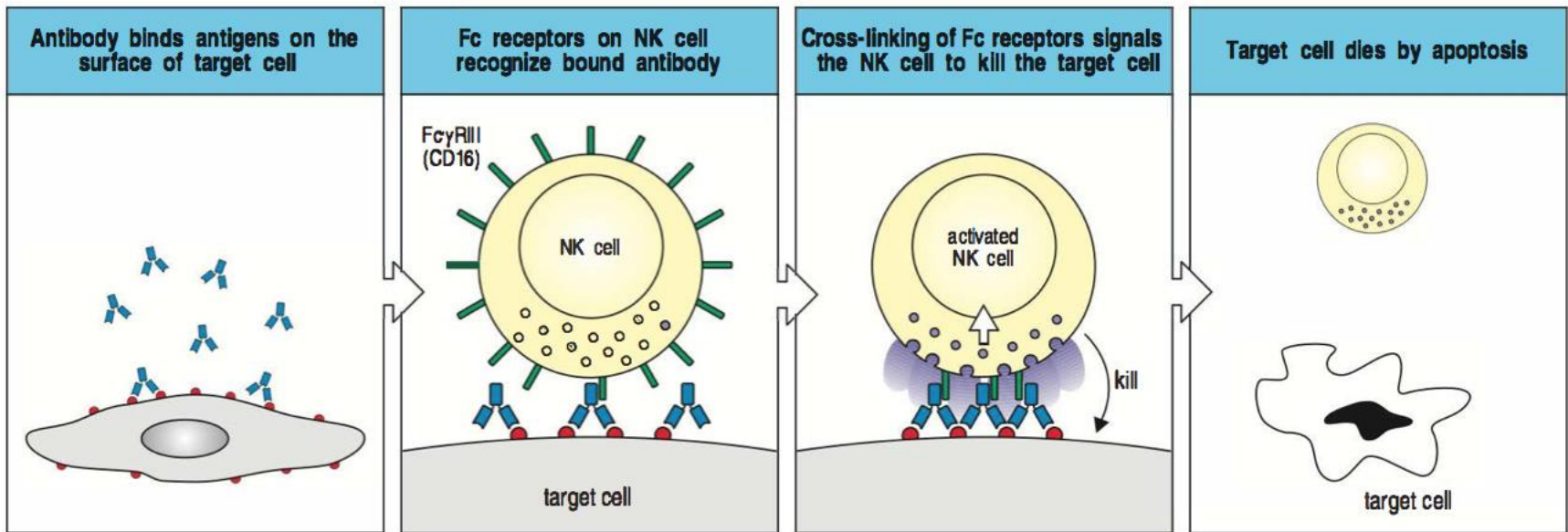
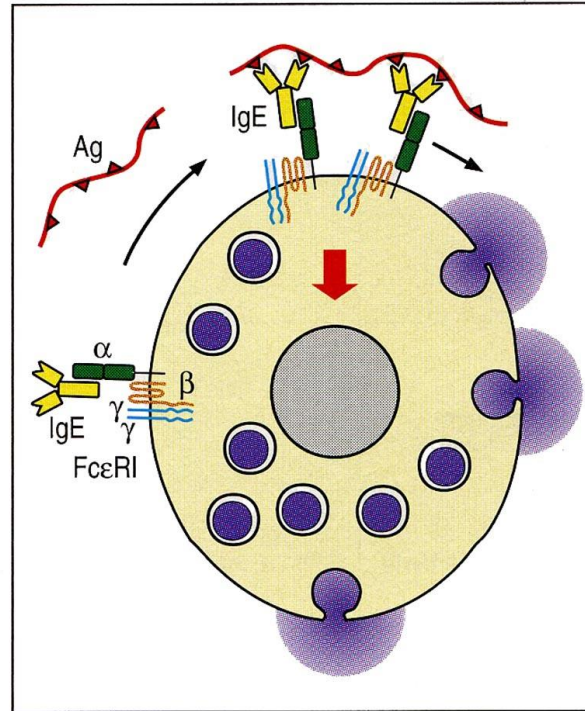


Figure 9.36

Fonctions des anticorps : réponse contre les parasites

IgE



Mastocytes :
dans tissus connectifs

Figure 14.11

Dégranulation des mastocytes: Histamine, chimiokines, cytokines, leucotriènes, ...

Caractéristiques des différents isotypes d'anticorps

Function/property	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	-
Opsonization	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells (ADCC)	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Sensitization of basophils	-	+++	-	-	-	-	-	++
Activation of complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	++	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+

Figure 4.30 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figure 4.30