

La République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieure et recherche
scientifique

Centre Universitaire de Mila.

Faculté des Sciences de la Technologie

Département des sciences de la nature et de la vie

Les cellules présentatrices de l'Ag et la coopération des cellules

Dr/ Kehili .H

L'année universitaire:

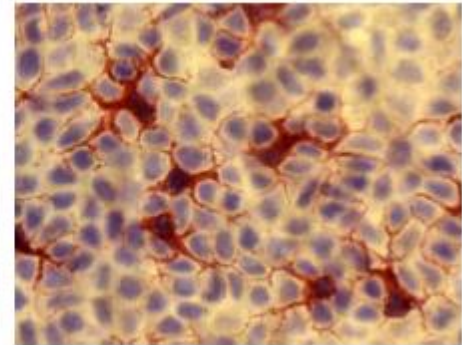
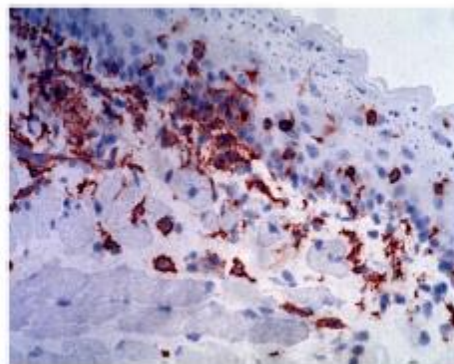
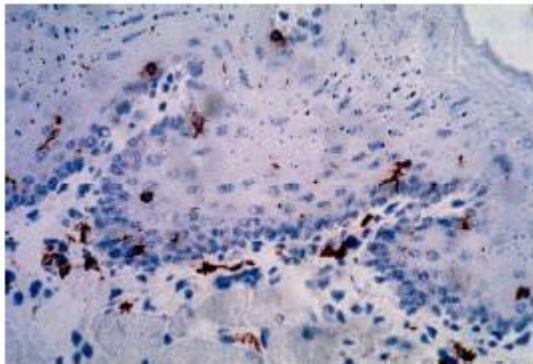
2021/2022

Introduction

Une **cellule présentatrice d'antigène** (CPA) est une cellule du système immunitaire qui présente des parties d'éléments intrus à des lymphocytes T. Il peut s'agir de macrophages, de lymphocytes B ou de cellules dendritiques.

En d'autres termes, c'est « un ami présentant une identité ennemie ».

Les lymphocytes T reçoivent l'information et peuvent enclencher la réponse ciblée grâce à la reconnaissance de signatures spécifiques. On passe d'une réponse immunitaire non spécifique (destruction d'un élément quelconque du non-soi) à une réponse immunitaire spécifique (destruction d'un élément précis du non-soi).



I) LES CELLULES DENDRITIQUES

Les DC sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) "**professionnelles**", qui font le pont entre les composantes innée et adaptative de la réponse immunitaire.

Elles **seules** sont capables de **stimuler un lymphocyte T naïf**, car ce sont les seules CPA à exprimer, de manière constitutive, une forte densité de molécules de **classe II du CMH** et de molécules de **co-stimulation**.

Il existe plusieurs sous-populations de DC, que l'on retrouve sous **deux états différents**:

1- DC immatures: possèdent une activité phagocytaire forte et une activité présentatrice faible.

2- DC matures: possèdent une activité phagocytaire faible et une activité présentatrice forte.

1) Les Types des DC

Les DC prennent naissance dans la moelle osseuse, selon deux voies différentes, **myéloïde** et **lymphoïde**, à partir d'un précurseur commun **CD34+**.

En fonction de la morphologie, de **DC myéloïde**, et de **DC plasmocytoïde** ou **lymphoïde**, ou **DC2**. Les DC myéloïdes regroupent les **cellules de Langherans**, les **DC interstitielles** et les **DC dérivée des monocytes** ou **DC1**.

Tableau 1: Les principales caractéristiques des cellules DC1 et DC2

	DC1	DC2
Localisation	Tissus non lymphoïdes	Tissus lymphoïdes : zone T
Phagocytose/pinocytose	+++	+
Antigène stimulant	pathogènes	Antigène du soi (pathogènes par voie sanguine)
TLR	TLR-2 ; TLR-4	TLR-7 ; TLR-9
CD11c	+	-
CD14	+	-
CD1a	+	-
Cytokines produites	TNF α , IL-6; IL-12	IFN α , IFN β

1) les DC de l'épiderme, ou cellules de Langerhans : Elles représentent **3 à 8 % des cellules de l'épiderme** et se caractérisent par une morphologie **très étirée**, et la présence de **granules de Birbeck**, qui seraient des compartiments d'apprêtement.

On retrouve dans les muqueuses des tractus digestifs, respiratoires et génitaux, des DC immatures ressemblant aux cellules de Langerhans.

2) les DC dites interstitielles: D'origine **hématogène**, elles colonisent, en très faible quantité (<1% de l'ensemble des cellules) tous les tissus non lymphoïdes, à l'exception de quelques organes dits de privilège immunologique comme **la cornée centrale** et **le parenchyme cérébral**.

3) Les DC de la lymphe afférente: Dans les organes lymphoïdes les DC y ont été décrites sous le nom de **cellules inter-digitées**, et sont localisées dans **les zones T (manchon périartériolaire de la rate, zone paracorticale des ganglions)**. Dans le **thymus**, les DC sont principalement localisées à la **jonction cortico-médullaire**, mais aussi dans la médullaire (jouent un rôle crucial dans la **sélection négative**).

2) Les Fonctions Des Cellules Dendritiques

1 - La fonction de capture des cellules dendritiques

Elle repose sur différents mécanismes :

- la macropinocytose qui permet de filtrer les liquides extracellulaires et de capturer les protéines solubles.
- l'endocytose qui suit la fixation des antigènes sur des récepteurs de type lectines.
- la phagocytose de particules infectieuses ou non elle repose aussi sur la liaison à des récepteurs spécifiques .

3) La fonction de présentation des cellules dendritiques

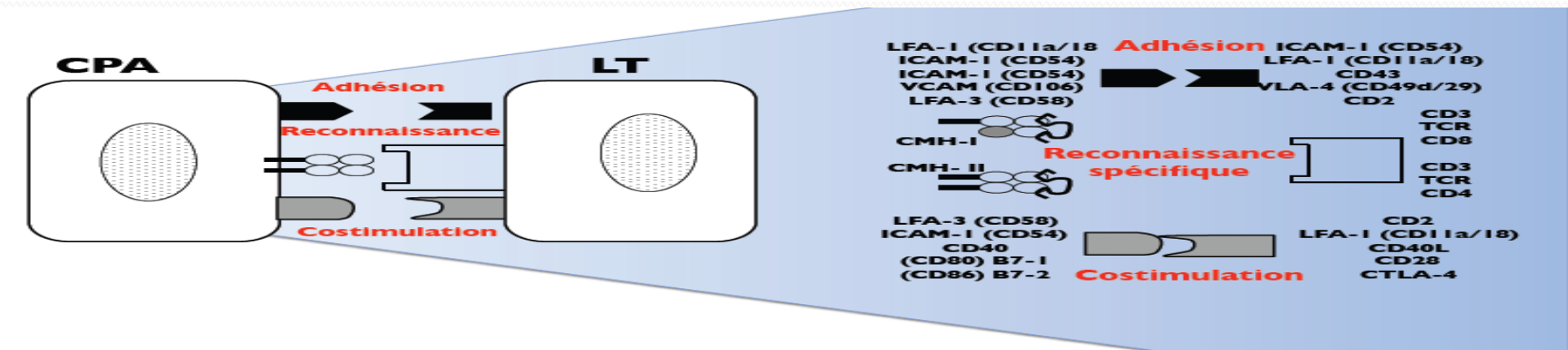
les DC sont **les seules CPA** capables d'activer les lymphocytes T naïfs *in vivo* et *in vitro*.

Bien qu'elles expriment 10 à 100 fois plus de complexes peptide/CMH que les autres CPA, le maintien d'un contact suffisamment long entre elles et le lymphocyte T nécessite l'aide de nombreuses molécules d'adhérence qui participe à ce que l'on appelle la **synapse immunologique**.

Tableau 2 : molécules impliquées dans l'activation des lymphocytes T par les DC

Cellule dendritique	Lymphocyte T
CMH I/II	TCR
ICAM1	LFA1
DC-SIGN	ICAM3
LFA3	CD2
CD40	CD40L
B7-1/ B7-2	CD28

Ainsi, le rôle des DC pourraient être de **décoder** les signaux miroenvironnementaux et de **traduire ces informations** pour le lymphocyte T afin d'induire une réponse immune effectrice adaptée au type de pathogène. Il est possible que des sous-populations de CD soient apparues au cours de l'évolution pour lutter contre la diversité des agents pathogènes.



II) LES MACROPHAGES

Les macrophages sont des cellules qui font partie des premières lignes de défense de l'immunité naturelle, non spécifique. Dans ce cadre leur principale fonction est la phagocytose, d'agents infectieux, mais aussi de déchets autologues.

Comme les autres cellules de l'immunité naturelle, certaines de ses fonctions établissent un pont avec la réponse adaptative. Les macrophages constituent la forme tissulaire des monocytes dont le précurseur est commun dans la moelle osseuse avec celui des polynucléaires. Ils sont équipés de nombreuses enzymes lysosomiales à pouvoir bactéricide.

Le monocyte sanguin qui sort de la moelle osseuse est une cellule au noyau réniforme.

Rapidement cette cellule, après adhérence aux cellules endothéliales, est capable de passer dans les tissus où elle va subir des modifications morphologiques et phénotypiques qui lui confèrent un aspect particulier, identifié de longue date par les morphologistes, et reproduit dans le tableau suivant :

Organes / tissus	Phagocyte mononucléé
poumon	macrophage alvéolaire
séreuse	macrophage
os	ostéoclaste
foie	cellule de Küpffer
système nerveux central	cellule microgliale
rein	cellule mésangiale

1) Marqueurs Membranaires Des Macrophages Et Contenu Des Lysosomes

Pour accomplir leurs différentes fonctions, les macrophages sont équipés de molécules membranaires qui leur permettent, dans un premier temps, **de reconnaître directement** (PRR) ou **indirectement** (RFc, CR) les particules à ingérer, **de répondre à différents médiateurs** (cytokines, molécules d'adhérence), de **présenter des peptides**.

Dans un deuxième temps, après l'ingestion des particules ou microorganismes et la formation d'un **phagosome**, ce dernier fusionne avec **les lysosomes** qui y déversent leur contenu. Ces derniers possèdent des mécanismes **de défense oxygène- dépendants** et **oxygène indépendants**.

fonction	Molécule membranaire	ligand
<i>Reconnaissance directe par</i>		
PRR (pathogen recognition receptor)	CD14	LPS/LBP
	TLR-2	peptidoglycan des bactéries Gram +
	TLR-4	LPS des bactéries Gram -
	Mannose fucose R (CD204)	glycoprotéines
	Scavenger R (CD204)	lipides
<i>Reconnaissance indirecte par</i>		
RFc	CD64 (RFc γ I)	IgG
	CD32 (RFc γ II)	IgG
	CD16 (RFc γ III)	IgG
	CD23 (RFc ϵ II)	IgE
CR (complement receptor)	CR1 (CD35)	C3b
	CR3 (CD11b/CD18)	i C3b
	CR4 (CD11c/CD18)	i C3b
<i>Communication/adhérence/apoptose</i>		
apoptose	Fas (CD95)	Fas-L
	TNF-RI et TNF-RII	TNF α
adhérence	CD54 (ICAM-1)	LFA-1
	VLA-4 (CD49d/CD29)	Fibronectine, VCAM
communication	CD88 (C5aR)	C5a (chimiotaxie)
	Cytokines R	IL-1, -2, -3, -4, -6, -10, -13, IFN γ , TGF β , GM-CSF, M-CSF
<i>présentation</i>		
	CMH classe I	CD8
	CMH classe II	CD4

2) Les fonctions des Macrophages

On décrit trois grandes fonctions aux macrophages :

- ❑ **la phagocytose**, suivie de la digestion de particules inertes, d'agents pathogènes ou de cellules mortes (rôle d'éboueur).
- ❑ **la présentation de peptides** dérivés des antigènes ingérés au lymphocyte T pour initier une réponse immunitaire .
- ❑ **la modulation** de la **réponse immunitaire** par la sécrétion de médiateurs solubles (cytokines, chimiokines, prostaglandines).
- ❑ **Cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC)**, Les macrophages sont aussi capables de participer à la réponse anti-tumorale, grâce au RFc pourvu que les tumeurs soient opsonisées par des anticorps spécifiques.

III) LES LYMPHOCYTE B

Les lymphocytes B sont le support de **l'immunité humorale** qui repose sur la présence **d'anticorps spécifiques**, et donc **transférable par le sérum**. Cette immunité humorale est responsable des réactions d'hypersensibilité.

En cytométrie en flux les marqueurs utilisés pour identifier les lymphocytes B sont les marqueurs **CD19** et **CD20**. Ce sont en effet des marqueurs spécifiques de la lignée B.

Le récepteur d'antigène du lymphocyte B (**BCR** pour "B cell receptor") reconnaît directement les antigènes natifs, en solution ou à la surface des CPA. Cette reconnaissance fait intervenir son **paratope** (association des deux régions variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines), capable de se lier à l'**épitope** de l'antigène. Ceci est le support de la **spécificité** de la réponse humorale. Un lymphocyte B donné synthétise des molécules d'immunoglobulines qui portent toutes le même **paratope spécifique pour un épitope**.

Développement et maturation des LB

Le développement des LB se fait en 2 phases:

- 1) Une phase Ag indépendante (Lymphopoïèse): se passe au niveau de la MO, aboutit à la formation des **LB naïves** avec des **Ac membranaires** à partir des cellules souches hématopoïétiques.

Objectif de cette phase: expression des Ac membranaires et fonctionnels qui forment le récepteur spécifique des LB ou le BCR.

- 2) Une phase Ag dépendante (Immunopoïèse): se déroule au niveau des **organes lymphoïdes secondaires** (rate et les ganglion lymphatiques), aboutit à la formation des **LB effectrices ou plasmocytes** et **des LB mémoires** à partir des **LB naïves** en réponse à un **Ag spécifiques**

Objectif de cette phase: la différenciation des LB en Plasmocytes productrices d'AC

Les différents stades du développement B

1. Les Progéniteurs lymphoïdes communs

(CLP) Les Cellules souches hématopoïétiques (HSC pour Hematopoietic Stem Cells) sont à l'origine de toutes les cellules sanguines et donc des lymphocytes.

Elles sont caractérisées par leur potentiel de différenciation en de multiples lignées, leur grande capacité d'auto-renouvellement et la présence à leur surface du marqueur CD34.

2. Le stade pré-pro-B

Dans la moelle osseuse, les précurseurs B les plus immatures constituent une sous-population de cellules appelées pré -pro-B qui ne sont pas totalement engagées dans la voie B et n'ont pas encore réarrangé les gènes des immunoglobulines. Les cellules pré-pro-B expriment très faiblement les gènes RAG-1 et RAG-2. Par contre, l'expression du gène codant pour Iga (CD79a) est détectée dès ce stade sous forme de protéines CD79a intracytoplasmique.

3. Le stade pro-B

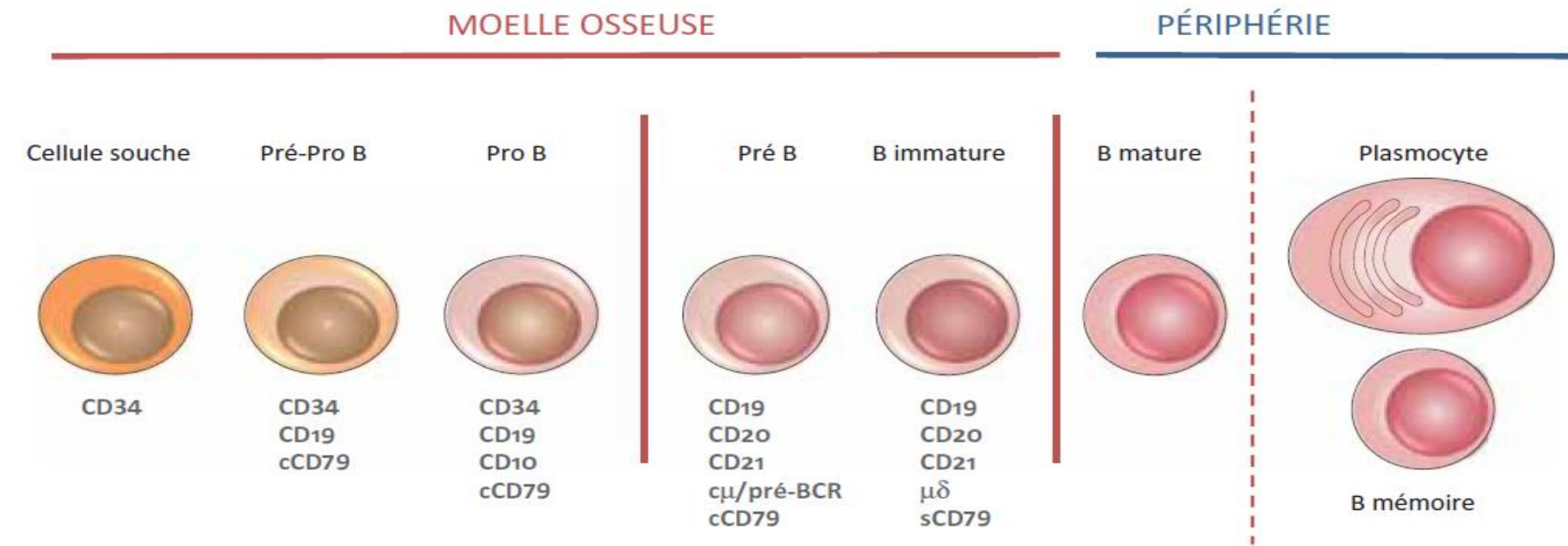
À ce stade, les réarrangements des gènes d'immunoglobulines commencent à se mettre en place, selon une cinétique contrôlée, permettant ainsi de distinguer deux populations. Ces événements caractérisent le **stade pro-B précoce** au cours duquel apparaît le marqueur **CD19**.

4. Le stade pré-B

Ce stade est marqué par l'expression d'une petite proportion de la chaîne lourde μ à la surface des cellules pré-B, en association avec une pseudo-chaîne légère. Ce complexe forme le **pré-BCR** qui permet à la cellule de passer au stade ultérieur de la différenciation et d'entrer dans une phase d'expansion clonale.

5. Le stade B immature

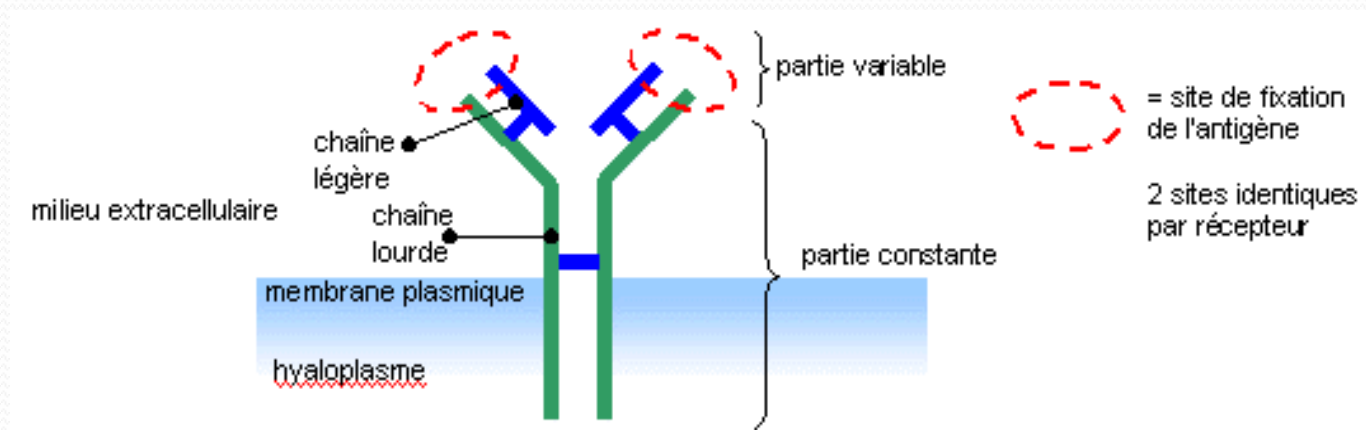
Ce stade est caractérisé par la production d'une chaîne légère classique qui remplace la pseudo-chaîne légère et donne naissance à une **IgM** de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'antigène. À ce stade, interviennent, par ailleurs, des processus de sélection positive et négative, mais dont les mécanismes ne sont encore que partiellement élucidés. Cependant, au cours du processus de sélection négative, les lymphocytes B immatures possédant des immunoglobulines membranaires spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminés par des mécanismes détaillés plus loin.



Structure du récepteur antigénique B (BCR)

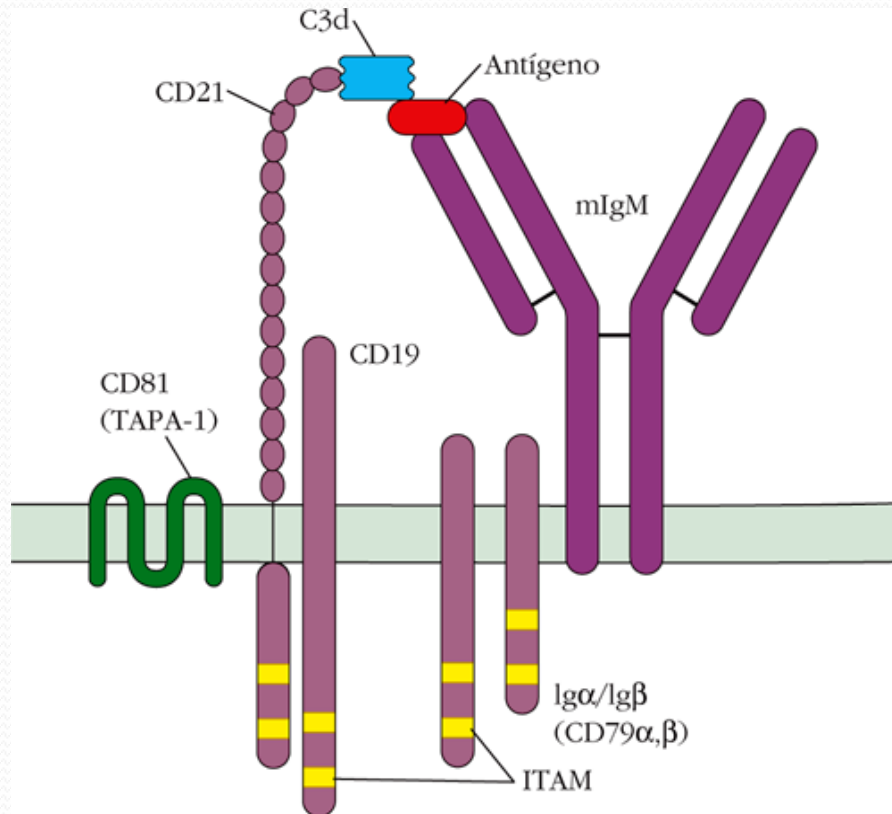
BCR est une molécule **d'immunoglobuline membranaire de type IgM ou IgD** (une glycoprotéine transmembranaire de **type 1**) composée de **2 chaînes lourdes** et **2 chaînes légères (kappa et lambda)**, reliées entre elles par des ponts disulfures. Chaque chaîne, lourde ou légère, est composée d'une région **constante** (C-terminale) et d'une région **variable** (N-terminale).

Le paratope, ou site de reconnaissance de **l'épitope antigénique (Le déterminant antigénique des Ag)**, correspond aux régions variables d'un complexe chaîne lourde/chaîne légère. Chaque BCR est unique car issu d'un remodelage de l'ADN se produisant au cours de la lymphopoïèse B.



Le BCR est associé à des molécules responsables de la transduction du signal après contact avec l'antigène : **les chaînes Ig α (CD79a) et Ig β (CD79b)**. D'autres molécules sont présentes à la surface du lymphocyte B, associées aux différentes fonctions de ces cellules comme le **CD19**, **CD81** et le **CD21** qui joue un rôle dans la reconnaissance du C3b.

Leur expression varie en fonction de l'état de différenciation des lymphocytes B.



2) L'immunité Cellulaire:

L'immunité cellulaire, ou immunité à médiation cellulaire, est l'immunité adaptative dans laquelle les lymphocytes T jouent un rôle central.

Lymphocytes T

- Joue un rôle dans l'Immunité cellulaire en particulier contre le non-soi intracellulaire.
- 70-80% des lymphocytes.
- Quelques cellules dites "mémoire" à longue durée de vie.
- Production de cytokines.
- 2 types de lymphocytes T:

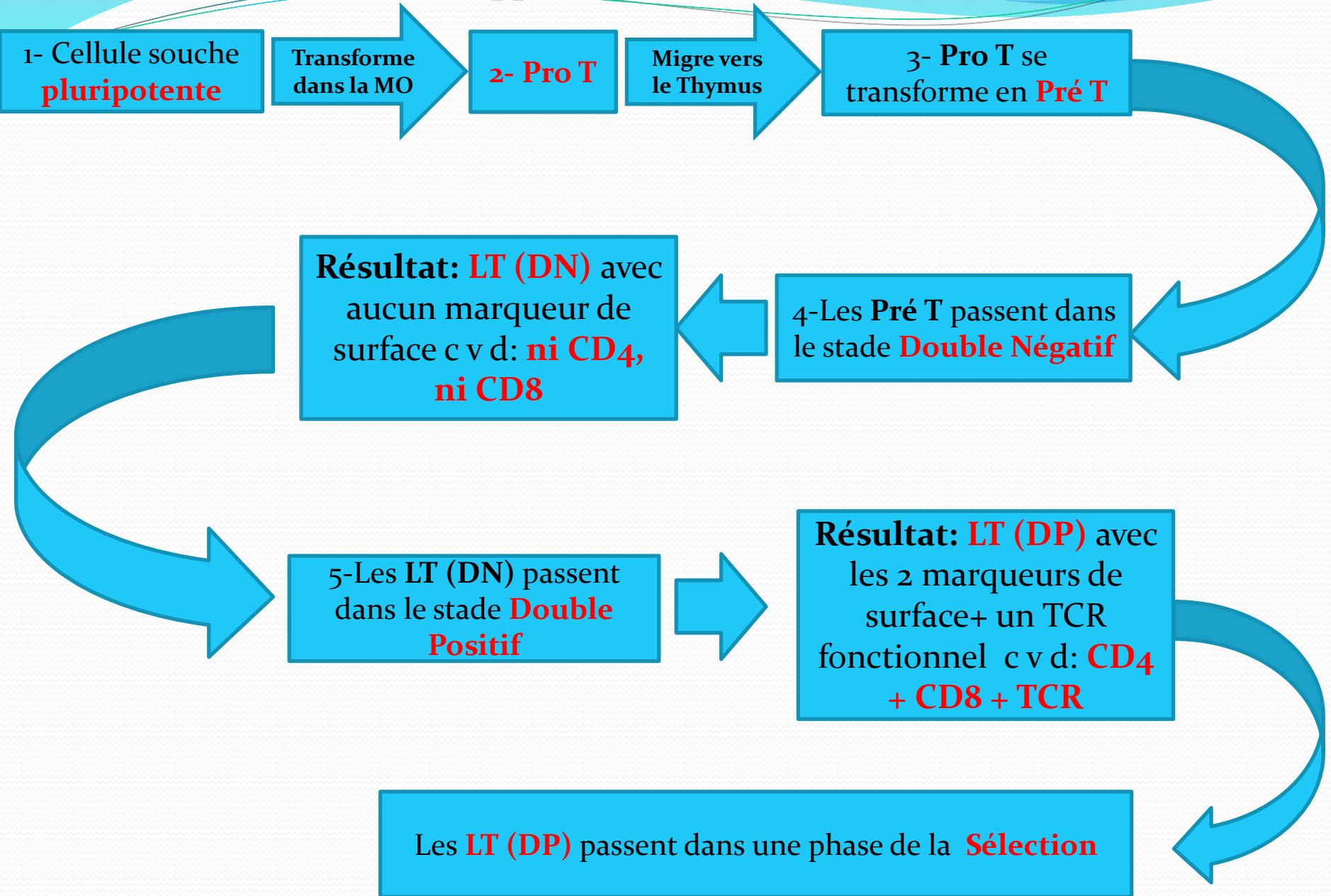
LT₄

- Possède un marqueur de surface **CD₄**.
- Répondent aux Ag en association avec le **CMH II**.
- Reconnaissent les Ag présentés par les **CPA**

LT₈

- Possède un marqueur de surface **CD₈**.
- Répondent aux Ag en association avec le **CMH I**.
- Reconnaissent les cellules tumorales, les cellules infectées par des virus et les détruisent

Développement et maturation des LT



Phase de la Sélection

5- la sélection Positive

Permet de sélectionner un des deux marqueurs c.v.d : le **CD4** ou le **CD8**.

LT (DP): avec une bonne affinité au **CMH I = LT8 (CD8)**

LT (DP): avec une bonne affinité au **CMH II = LT4 (CD4)**

6- la sélection Négative

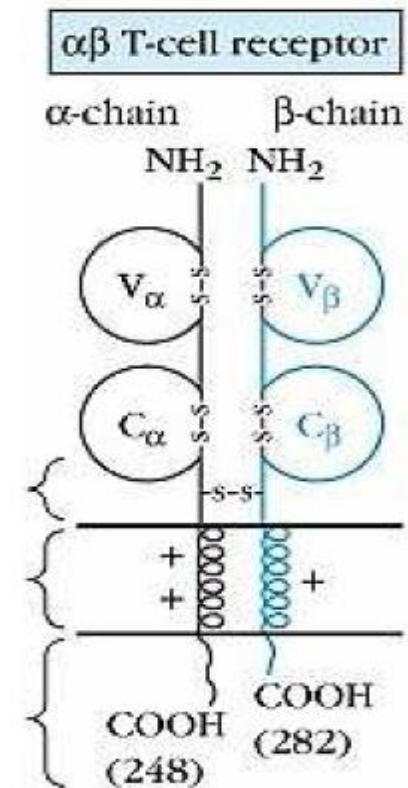
- Permet la différenciation entre le soie et le nn soie.
- La détection et l'élimination des LT auto réactives

LT qui réagit avec Ag de soie = **auto réactive**.
Résultat: Mort par Apoptose

LT qui ne réagit pas avec Ag de soie = **nn auto réactive**.
Résultat: Survie cellulaire

Le récepteur T (TCR)

- TCR est un complexe de 90 kDa
- 2 chaînes α et β unies par un pont disulfure dans 95% des lymphocytes sanguins
- 2 domaines externes
- un segment de connexion
- une partie transmembranaire
- une courte portion intracytoplasmique



Les domaines V α et V β sont formés comme les domaines variables des Igs de parties constantes (la charpente) et de parties hypervariables CDR $_1$, CDR $_2$ et CDR $_3$.

CDR $_1$ et CDR $_2$ reconnaissent les **hélices α du CMH** alors que les régions CDR $_3$ sont en contact avec **le peptide présent dans le sillon du CMH**

Le TCR est associé à des molécules responsables de la transduction du signal après contact avec l'antigène :

1) **CD4 et CD8:** sont

➤ Superfamille des Ig

➤ CD4 4 domaines

extracellulaires

➤ CD8 1 domaine

extracellulaires

➤ CD4 est Monomérique

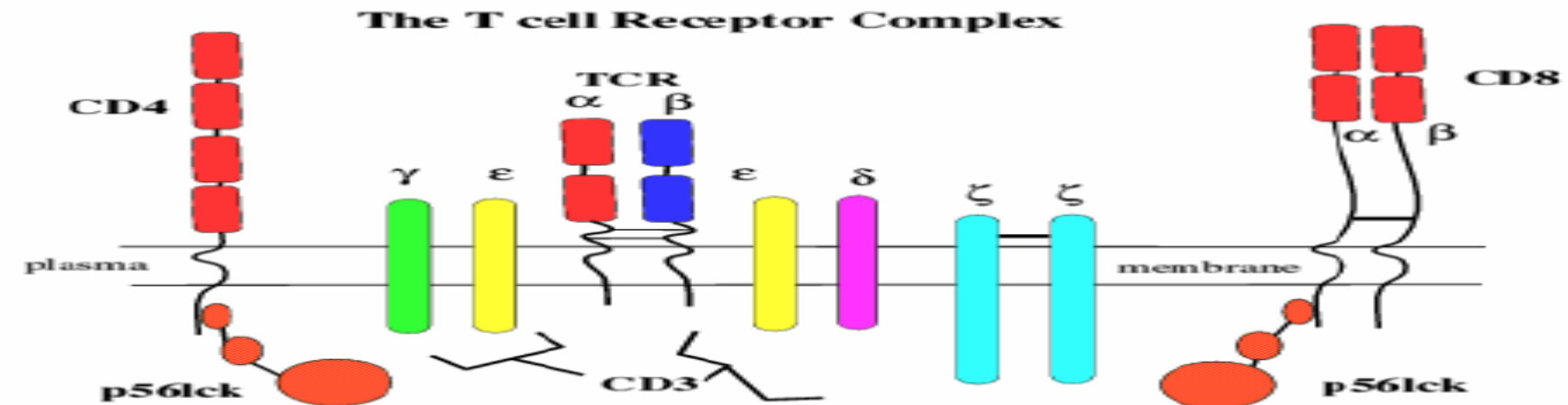
➤ CD8 est hétérodimérique

2) **Le complexe CD3**

➤ 5 sous-unités non polymorphiques γ , δ , ϵ , ζ , et η .

➤ domaine extracellulaire de 79 à 104 aa de type Ig pour γ , δ , ϵ

➤ domaine intracellulaire ARAM (Antigen recognition activation motif) ou ITAM (Immunoreceptor family tyrosine-based activation motif).



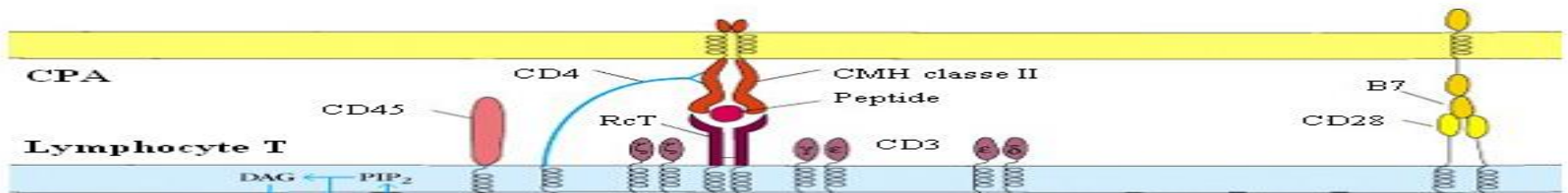
Activation des LT₄ naïfs (Tho)

1) Les cellules responsable de l'activation des LT₄ naïfs sont les CPA principalement les **cellules dendritique** dans **les Org Lym II**.

2) Pour avoir cette activation il faut:

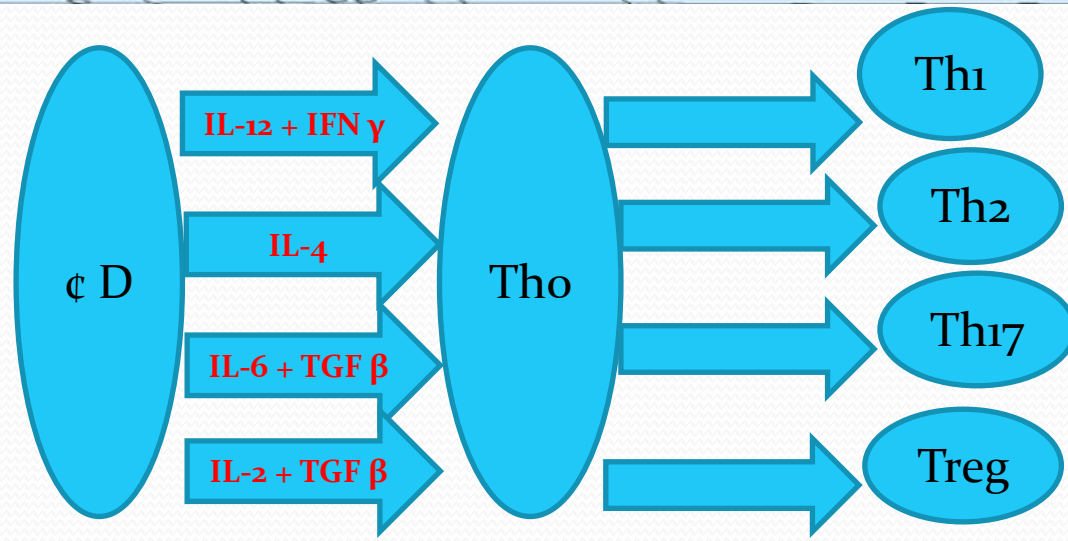
➤ Un 1^{er} Signal d'activation: liaison entre **CMH II + Ag (cellules dendritique) — (LT₄) TCR + CD4**

➤ Un 2^{eme} signal de Co stimulation : liaison entre **B7 (cellules dendritique) — (LT₄) CD28**
CD40 (cellules dendritique) — (LT₄) CD40L



Th1: joue un rôle dans l'activation des LT8 (**l'immunité Cellulaire**)

Th2: joue un rôle dans l'activation des LB (**l'immunité Humorale**)



Activation des LB naïfs

Il y a 2 types d'activation

1) Activation thymo-dependante: nécessite l'activation par les LTh2 suivant 3 étapes:

1) Les LB captent l'Ag

2) Les LB présentent l'Ag au LTh2 par le CMH II

Un 1er Signal d'activation: liaison entre
CMH II + Ag (LB) — (LTh2) TCR + CD4

Un 2eme signal de Co stimulation : liaison entre

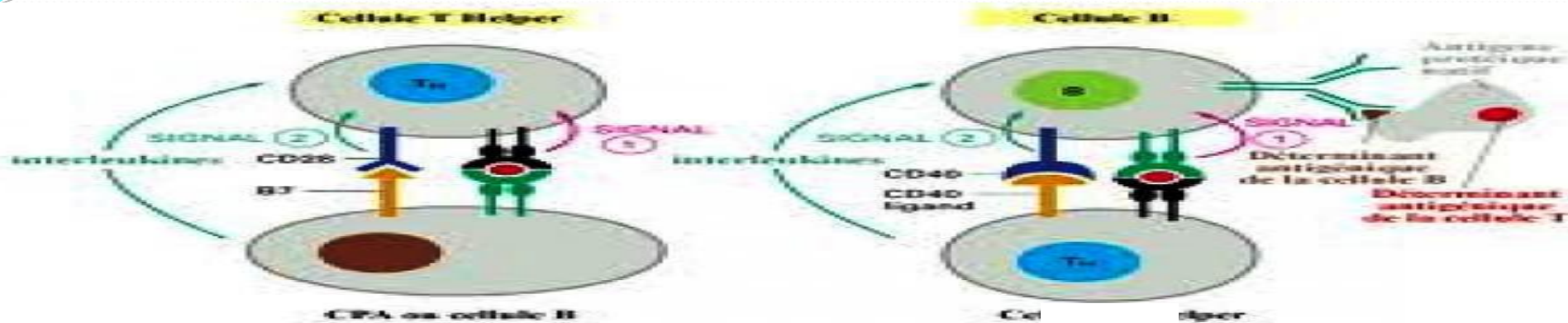
B7 (LB) — (LTh2) CD28
CD40 (LB) — (LTh2) CD40L

3) la commutation isotypique: la cytokines secrétée par les LTh2 contrôle l'AC libérer par les Plasmocytes (LB active)

Cytokine reçue par LB	Ac
IL-2	IgM
IL-4, IL-5, IL-10	IgG
TGF β	IgA
IL-13	IgE

Résultats: LB donne des Plasmocytes et des LB mémoire

2) **Activation thymo-independante:** pour les LB mémoires et dans cette activation les LTh2 n'ont aucun rôle



Quelques cytokines de l'immunité adaptative

- **Interleukine 2 (IL-2)** : c'est un facteur majeur de croissance des lymphocytes. En son absence ils ne peuvent proliférer ni se différencier correctement.
 - **Interféron gamma (IFN γ)** : produit par des lymphocytes T₄ et T₈, l'IFN- γ active les macrophages et augmente l'expression des molécules CMH à la surface des cellules, ce qui améliore la présentation de l'antigène aux cellules T et la reconnaissance des cellules infectées.
 - certaines interleukines (ex : **IL-4 et IL-5**) agissent sur les lymphocytes B pour leur faire produire certains types d'Ac.
- D'autres contribuent aux réactions inflammatoires (ex : IL-17). Enfin, certaines favorisent le retour au calme (ex : IL-21)