

Il existe 2 catégories de lymphocytes T : **les LTCD4 et les LTCD8**, chacun ayant un rôle précis et spécifique dans la réponse immunitaire adaptative, Leur action, ajoutée à celle des lymphocytes B, est efficace et, dans la majorité des cas, aboutit à l'élimination totale et définitive des antigènes. Pourtant, le **VIH**, virus responsable du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée), entraîne un **effondrement des cellules immunitaires** aboutissant, après plusieurs années sans traitement, à la mort de l'individu.

Objectif : On cherche à déterminer les rôles et modes d'action des LTCD4 et LTCD8 dans la réponse immunitaire adaptative puis à comprendre le mode d'action du VIH sur le système immunitaire.

Vous êtes chercheur spécialisé dans l'épidémie du VIH. A l'issue du SIDACTION, un colloque médical est organisé.

Votre équipe de 4 membres y présentera à l'oral les résultats de vos dernières recherches sur les LTCD8.

Grâce aux découvertes exposées par une autre équipe de recherche sur les LTCD4, vous pourrez ensuite comprendre le mode d'action du VIH sur le système immunitaire.

A partir de l'exploitation des documents fournis, vous construirez **un schéma-bilan fonctionnel** qui sera présenté au colloque et qui présentera les événements cellulaires et moléculaires suivants :

- de la sélection clonale des LTCD8 à leur différenciation en LTc
- rôle et mode d'action des LTc sur les cellules modifiées (cellules cancéreuses ou infectées par un virus) (voir critères de réussite au dos)

Ce schéma sera ensuite complété par les résultats de recherche sur les LTCD4 de l'autre équipe avec :

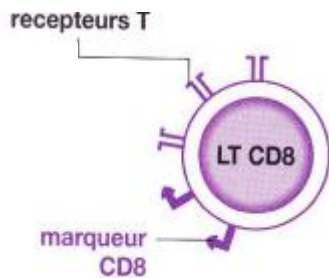
- de la sélection clonale des LTCD4 à leur différenciation en LTa
- rôle et mode d'action des LTa sur les autres cellules de l'immunité adaptative

Ensuite, **présenter** votre schéma à l'oral en réalisant **une vidéo de 5 min maximum** (voir critères de réussite au verso). Vous préciserez aussi **les effets du VIH sur les lymphocytes** (voir documents du cours précédent) expliquant **l'effondrement des cellules immunitaires adaptatives** au cours du temps et l'apparition des maladies opportunistes.

Document 1 : Structure d'un LTCD8

Un lymphocyte TCD8 est un lymphocyte possédant à sa surface :

- des **récepteurs T** (TCR) spécifiques d'un antigène
- des **marqueurs CD8**



Document 2 : Structure du récepteur T

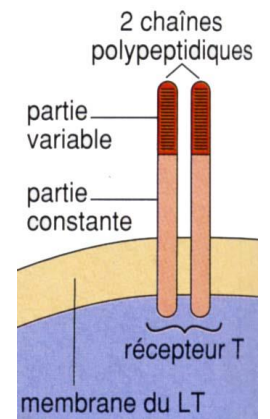
Le récepteur T est une **protéine ancrée** dans la membrane plasmique des lymphocytes T et qui reconnaît les **antigènes** qui sont présentés, **associés au CMH**, par une **cellule présentatrice de l'antigène (cellule infectée par un virus, cellule dendritique, cellule cancéreuse)**.

Les récepteurs T sont des protéines composés de **2 chaînes** identiques qui présentent :

- une **partie constante** et
- une **partie variable** au niveau de laquelle se situe le **site de reconnaissance des antigènes**.

Un lymphocyte T donné ne possède **qu'un seul type de récepteur T** et ne peut donc reconnaître **qu'un antigène**. Mais, au niveau de l'organisme, la variabilité des sites de reconnaissance des récepteurs T est si grande qu'il existe des millions de **clones** différents de LT, **chacun constitué de quelques milliers de cellules** toutes capables de reconnaître le même antigène membranaire.

Un lymphocyte T subit la **même sélection clonale** qu'un LB sauf qu'il va reconnaître uniquement **des antigènes fixés au CMH d'une cellule présentatrice**.



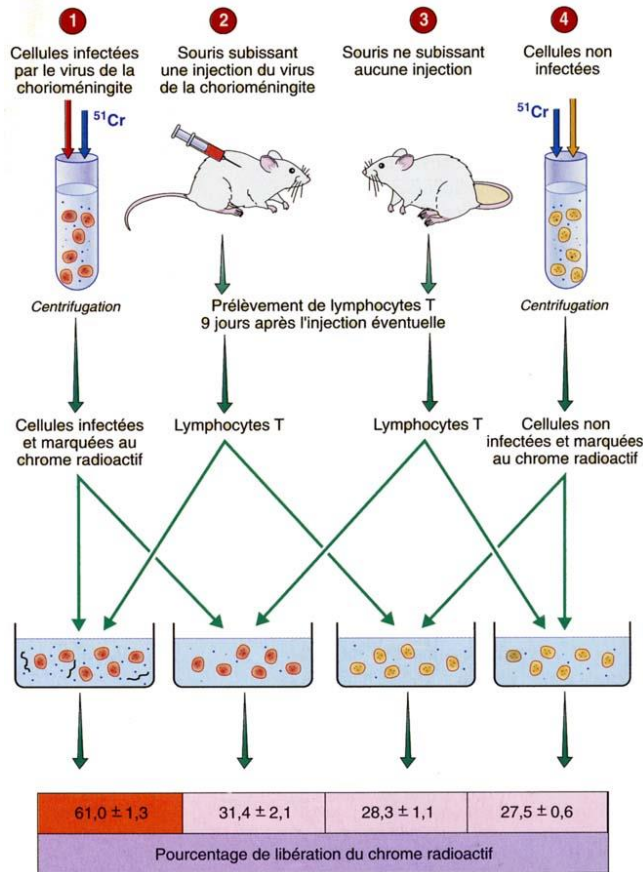
Document 3 : Devenir des LTCD8 après contact avec un antigène

Pour préciser les conditions de l'élimination de cellule infectée, on réalise deux cultures de cellules de souris, **infectées** (1) ou **non** (4) par le virus de la chorioméningite. Ces cellules sont cultivées en présence de **chrome radioactif** (^{51}Cr), qui entre dans les cellules où il est retenu.

Ces cellules sont ensuite cultivées avec des **lymphocytes TCD8** activés par une injection du virus de chorioméningite (2) ou **non** activés (3).

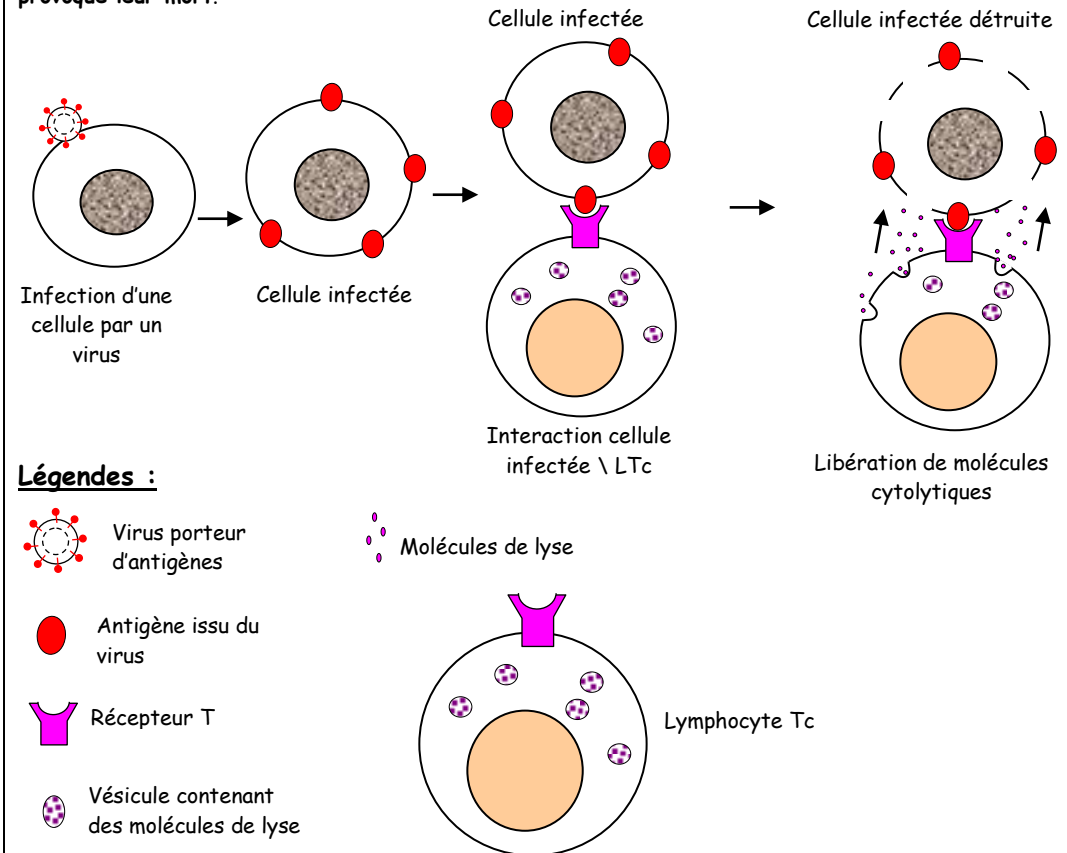
Le chrome retenu dans les cellules peut être libéré soit spontanément de l'ordre de 30%, soit du fait d'une destruction par lyse (=) des cellules qui le contiennent. On peut alors mesurer le pourcentage de chrome libéré dans le liquide où baignent les cellules.

Les clones de LTCD8 sélectionnés et activés lors de la présentation de l'antigène subissent une **amplification massive** par mitoses puis se différencient en LTc (cytotoxiques) ou en cellules mémoire.



Document 4 : Reconnaissance des cellules modifiées par les LTc

Le LTc (cytotoxique) est un lymphocyte tueur qui **reconnaît les cellules infectées ou cancéreuses** et qui **provoque leur mort**.



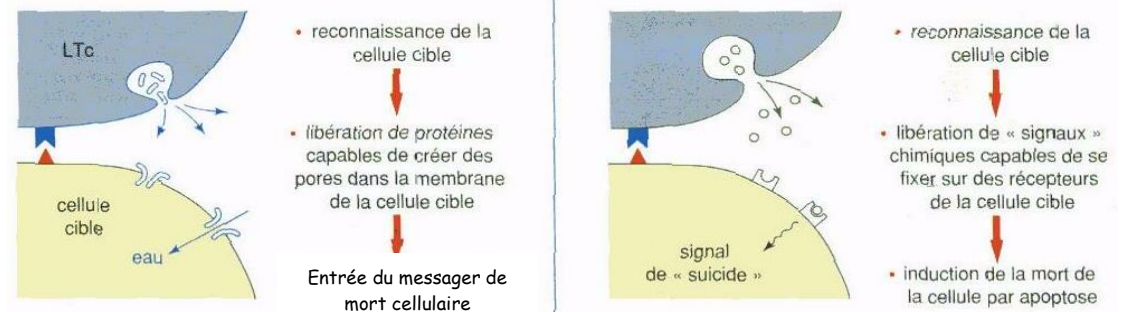
Document 5 : Les 2 modes d'action des LTc

L'**apoptose** est un mécanisme d'autodestruction cellulaire programmé génétiquement et qui peut être mis en route lorsque la **cellule reçoit certains signaux de son environnement**.

Dans le cas de l'attaque d'une cellule cible (cellule infectée par un virus ou cellule cancéreuse) par un LTc, l'activité cytotoxique s'organise en trois phases :

- **contact** entre le LTc et la cellule cible (doc 4) ;
- **libération** par le LTc de molécules destructrices ;
- **mort** de la cellule cible par apoptose sous l'effet des molécules libérées.

Illustration de deux mécanismes conduisant à la mort de la cellule cible



Perforation de la cellule + apoptose de la cellule cible

Critères de réussite de la démarche de raisonnement :

J'ai réussi si :	Auto-évaluation - ~ +
- j'ai extrait l'information essentielle de chaque document permettant de construire le schéma-bilan de la réaction immunitaire des LTCD8 ou des LTCD4	
- j'ai mis en commun mes données avec celle de mon voisin pour compléter mon schéma bilan et répondre à la consigne	
- j'ai fait le lien entre l'action des LTCD8 et l'évolution des LTCD4 infectés au cours du temps	
- j'ai fait le lien entre le rôle des LTCD4 dans la réponse immunitaire et les conséquences de l'infection par le VIH	
- j'ai rédigé un texte répondant à la consigne : explication du mode d'action du VIH sur les cellules immunitaires	

Critères de réussite du schéma-bilan fonctionnel :

J'ai réussi si :	Auto-évaluation - ~ +	
<ul style="list-style-type: none"> - j'ai construit un schéma où apparaissent : <ul style="list-style-type: none"> - des flèches indiquant les liens entre les différentes étapes. - les 3 étapes de la réaction immunitaire adaptative : sélection, amplification et différenciation clonale - le nom des molécules intervenant dans les différentes étapes - le devenir des LTCD8 sélectionnés - le mode d'action des LTc ou - le devenir des LTCD4 activés - le mode d'action des LTa 		Justesse et complétude du schéma
<ul style="list-style-type: none"> - mon schéma est : <ul style="list-style-type: none"> - soigné (grand, utilisation de couleurs, traits tracés à la règle...) - titré - légendé - structuré 		/6
		/4

Critères de réussite de la présentation orale : (A donner au professeur pour évaluation)

		Elève	Elève	Elève	Elève	
Phonologie	La voix est audible, bien distincte					/1
Lexique	Le vocabulaire scientifique est utilisé pertinemment					/1
Grammaire	L'expression est correcte					/1
Justesse des notions	L'oral rend compte avec exactitude de la question posée : - présentation du mode d'action des LTCD8 ou des LTCD4 depuis leur sélection jusqu'à l'élimination du pathogène - réponse globale au problème posé (objectif)					/4 /1
Démarche	L'oral respecte une démarche rigoureuse : - l'objectif est rappelé au début - le schéma est présenté ou dessiné et explicité au tableau					/1
Temps	- L'oral ne dépasse pas 5 min. - Le temps est équitablement réparti entre les élèves du groupe					/1

Il existe 2 catégories de lymphocytes T : **les LTCD4 et les LTCD8**, chacun ayant un rôle précis et spécifique dans la réponse immunitaire adaptative, Leur action, ajoutée à celle des lymphocytes B, est efficace et, dans la majorité des cas, aboutit à l'élimination totale et définitive des antigènes. Pourtant, le **VIH**, virus responsable du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis), entraîne un **effondrement des cellules immunitaires** aboutissant, après plusieurs années sans traitement, à la mort de l'individu.

Objectif : On cherche à déterminer les rôles et modes d'action des LTCD4 et LTCD8 dans la réponse immunitaire adaptative puis à comprendre le mode d'action du VIH sur le système immunitaire.

Vous êtes chercheur spécialisé dans l'épidémie du VIH. A l'issue du SIDACTION, un colloque médical est organisé. Votre équipe de 4 membres y présentera à l'oral les résultats de vos dernières recherches sur les LTCD4. Grâce aux découvertes exposées par une autre équipe de recherche sur les LTCD8, vous pourrez ensuite comprendre le mode d'action du VIH sur le système immunitaire.

A partir de l'exploitation des documents fournis, vous construirez **un schéma-bilan fonctionnel** qui sera présenté au colloque et qui présentera les événements cellulaires et moléculaires suivants :

- de la sélection clonale des LTCD4 à leur différenciation en LTa
- rôle et mode d'action des LTa sur les autres cellules de l'immunité adaptative (voir critères de réussite au dos)

Ce schéma sera ensuite complété par les résultats de recherche sur les LTCD8 de l'autre équipe avec :

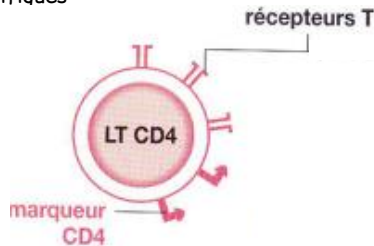
- de la sélection clonale des LTCD8 à leur différenciation en LTc
- rôle et mode d'action des LTc sur les cellules modifiées (cellules cancéreuses ou infectées par un virus)

Ensuite, **présenter** votre schéma à l'oral en réalisant **une vidéo de 5 min maximum** (voir critères de réussite au verso). Vous préciserez aussi **les effets du VIH sur les lymphocytes** (voir documents du cours précédent) expliquant **l'effondrement des cellules immunitaires adaptatives** au cours du temps et l'apparition des maladies opportunistes.

Document 1 : Structure d'un LTCD4

Un lymphocyte TCD4 est un lymphocyte possédant à sa surface :

- des **récepteurs T** (TCR) spécifiques d'un antigène
- des **marqueurs CD4**



Document 2 : Structure du récepteur T

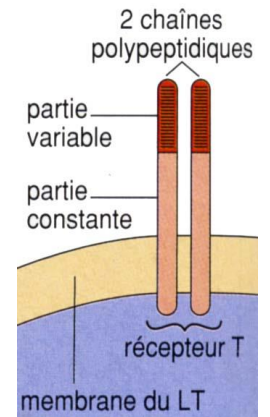
Le récepteur T est une **protéine ancrée** dans la membrane plasmique des lymphocytes T et qui reconnaît les **antigènes** qui sont présentés, **associés au CMH**, par une **cellule présentatrice de l'antigène** (cellule infectée par un virus, cellule dendritique, cellule cancéreuse).

Les récepteurs T sont des protéines composés de **2 chaînes** identiques qui présentent :

- une **partie constante** et
- une **partie variable** au niveau de laquelle se situe le **site de reconnaissance des antigènes**.

Un lymphocyte T donné ne possède **qu'un seul type de récepteur T** et ne peut donc reconnaître **qu'un antigène**. Mais, au niveau de l'organisme, la variabilité des sites de reconnaissance des récepteurs T est si grande qu'il existe des millions de **clones** différents de LT, **chacun constitué de quelques milliers de cellules** toutes capables de reconnaître le même antigène membranaire.

Un lymphocyte T subit la **même sélection clonale** qu'un LB sauf qu'il va reconnaître uniquement **des antigènes fixés au CMH** d'une cellule présentatrice.



Document 3 : Rôle des LTCD4

Des expériences sont réalisées sur des souris normales auxquelles on a enlevé le **thymus** (organe de maturation des lymphocytes T) et qu'on a irradié pour détruire tous ses lymphocytes.

1. Des LTCD4 et des LB sont prélevés chez des souris normales.

2. Parallèlement, des souris sans thymus et irradiées sont réparties en trois lots et reçoivent des injections des cellules immunitaires prélevées précédemment (soit LB, soit LTCD4, soit les 2).

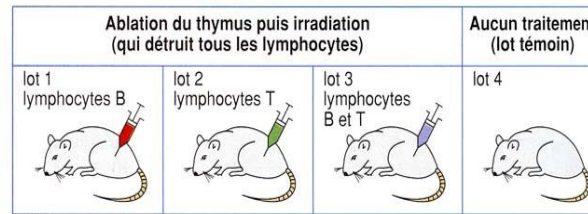
3. Les trois lots de souris, ainsi qu'un lot témoin, reçoivent ensuite une injection de globules rouges de mouton (GRM) qui jouent ici le rôle d'antigènes. Les LB peuvent aussi présenter l'antigène aux LTCD4.

4. Une semaine plus tard, on prélève du sérum* chez les souris de chacun des lots que l'on ajoute à des GRM sur une lame.

* **sérum** : liquide du sang ne contenant que des molécules

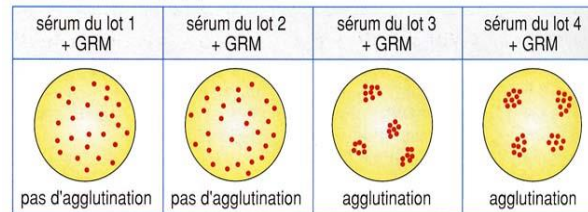
L'observation des résultats révèle la présence ou non d'anticorps anti-GRM. L'agglutination des globules rouges montre la présence d'un complexe immun (= complexe anticorps/antigène).

PRÉPARATION DES ANIMAUX



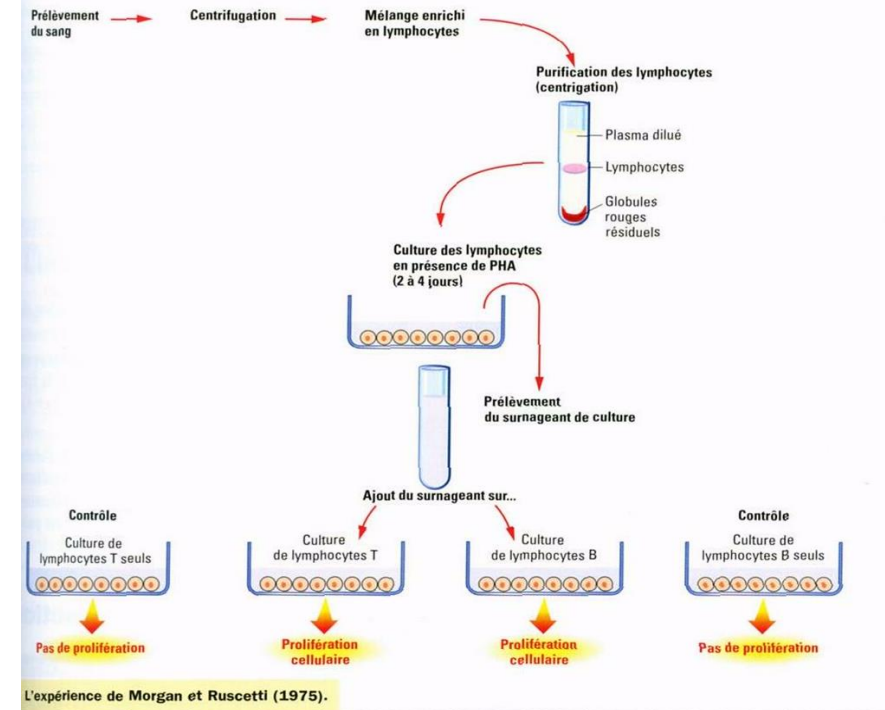
IMMUNISATION ET CONTRÔLE D'IMMUNISATION

- injection de GRM (globules rouges de mouton)
- une semaine plus tard, mélange d'une goutte de sérum de chaque lot et de GRM



Document 4 : Le mode d'action des LTCD4 :

Un mélange de lymphocytes est préparé. Ces cellules sont mises en culture en présence d'une substance, la PHA, qui mime l'antigène. Le surnageant* de cette culture est ensuite prélevé puis introduit dans des cultures de lymphocytes T ou B activés par l'antigène mais qui ne se divisent pas encore. Les résultats sont proposés ci-dessous.



Quelques années plus tard, plusieurs équipes ont simultanément montré que **seul le surnageant de cultures de lymphocytes TCD4** ayant rencontré l'antigène induit le même résultat.

* **surnageant** : liquide dans lequel sont cultivées les cellules. Il peut contenir des molécules.

Document 5 : Les interleukines :

L'analyse biochimique du surnageant révèle la présence d'une substance nommée **interleukine 2 (IL2)**.

Seuls les lymphocytes TCD4 différenciés en LT auxiliaires (LTa) sécrètent l'IL2.

Lors de la présentation de l'antigène par une cellule infectée ou cancéreuse, les clones de LTCD4 sélectionnés subissent une amplification massive par mitose puis se différencient en LTa (auxiliaires).

L'IL2 a une action sur la multiplication et la différenciation des lymphocytes B, des lymphocytes TCD8 et des lymphocytes TCD4.

Document 6 : Les lymphocytes mémoires :

Tout comme dans le cas des LB, lors de la réponse des LT, **des cellules mémoires à longue durée de vie sont produites**.

Ces cellules permettent une réaction immunitaire adaptative plus rapide et plus efficace si les lymphocytes rencontrent un antigène pour la deuxième fois.

