

CORRIGÉ DU DST # 3 (2H 30 MIN)

EXERCICE 1 : MOBILISATION DES CONNAISSANCES (10 POINTS, 1H 15 MIN)

VOUS EXPLICITEREZ LES CARACTÉRISTIQUES DE TOUTE RÉACTION IMMUNITAIRE HUMAINE ET EN QUOI ELLES INTER-DÉPENDENT.

VOUS VOUS APPUYEREZ SUR DES EXEMPLES EN PRÉCISANT LES ACTEURS CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES EN ILLUSTRANT VOTRE ARGUMENTATION DE SCHÉMAS PERTINENTS ADÉQUATS.

sont attendus : une introduction, un développement structuré et une conclusion.

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « soi modifié par le Non-soi » et du « Non-Soi ». Ces mécanismes sont devenus de plus en plus complexes au fur et à mesure de l'évolution des espèces dans la lutte contre des agents pathogènes évoluant également sans cesse. Parmi eux, on compte les bactéries, les virus, les parasites et les cellules tumorales. 2 types de réponses immunitaires entrent en jeu : **innée** (ou **naturelle**) qui est immédiate puis **adaptative** (ou **spécifique**) qui est tardive. La 1ère, propre aux Vertébrés est apparue il y a environ - 800 Ma quand dans l'eau une somme de mutations aléatoires a conduit à un caractère dérivé de ce caractère ancestral, l'immunité adaptative, qui a conféré à ses porteurs un avantage sélectif qui s'est fixé dans le temps après son apparition chez les Poissons à mâchoires il y a - 450 Ma.

QUELS SONT LES POINTS COMMUNS, DIFFÉRENCES ET LIENS ENTRE LES 2 TYPES D'IMMUNITÉS DES VERTÉBRÉS ACTUELS ?

I / LES POINTS COMMUNS À TOUTE RÉACTION IMMUNITAIRE

A / LA PHASE DE RECONNAISSANCE / ADHÉSION / CONTACT

1/ réponses non-spécifiques initiales

Lorsque des micro-organismes pénètrent dans l'organisme sont responsables de maladies, on les appelle des agents pathogènes. Dès que leurs antigènes portant des épitopes pénètrent dans l'organisme, les premiers leucocytes (globules blancs) qui interviennent sont les macrophages (ou autres cellules phagocytaires ou phagocytes : granulocytes ..) qui quittent les vaisseaux sanguins dans lesquels ils se trouvent pour aller à l'endroit de l'infection où ils réalisent alors la phagocytose : le macrophage entoure et digère l'agent pathogène. La phagocytose démarre obligatoirement par l'adhésion le contact entre un récepteur membranaire du macrophage aux épitopes de ces antigènes. La réponse immunitaire innée est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR (pour « Pattern Recognition Receptors ») et des molécules du non-soi appelées PAMP (pour « Pathogen Associated Molecular Patterns ») présent au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogène ou non. Les PRR sont des groupes de récepteurs, dont les gènes ne sont pas très variables (qui seraient à 2 allèles au moins de fréquence populationnelle supérieure à 1%) , tous les mêmes au sein d'une espèce. Ces récepteurs sont exprimés au niveau des membranes limitantes des macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK (« natural killer »), les granulocytes, mastocytes et cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales).

Si la réaction non spécifique est insuffisante, un second système de défense se met alors en place : celui des lymphocytes.

La phase d'induction

Cette phase est caractérisée par la reconnaissance de l'antigène, la coopération entre les cellules immunitaires (LB, LT et macrophage) et l'activation des lymphocytes (LB, LT4 et LT8)

La reconnaissance de l'antigène

Reconnaissance directe et simple de l'antigène pour les macrophages et les LB.

Ces cellules sont capables de reconnaître des antigènes libres grâce à des récepteurs membranaires

Reconnaissance indirecte et double de l'antigène pour les LT4 et les LT8

Ces cellules reconnaissent l'antigène associé au CMHI ou au CMHII grâce à leurs récepteurs membranaires les TCR. Les LT4 reconnaissent l'antigène associé au CMHII par contre les LT8 reconnaissent l'antigène associé au CMHI. Les LT8 et les LT4 nécessitent une cellule présentatrice de l'antigène: une CPAg (macrophage ou LB)

La coopération cellulaire et l'activation des lymphocytes

Une coopération directe par contact direct entre les lymphocytes et le macrophage : entre macrophage et LT8, entre macrophage et LT4 et entre LB et LT4

Une coopération indirecte par l'intermédiaire des substances chimiques appelées les interleukines (IL1 et IL2)

Le IL1 est sécrété par le macrophage pour activer les LT4 et les LT8

Le IL2 est sécrété par les LT4 activés par IL1, pour activer les LB et les LT8 et pour une auto-activation (activation de LT4)

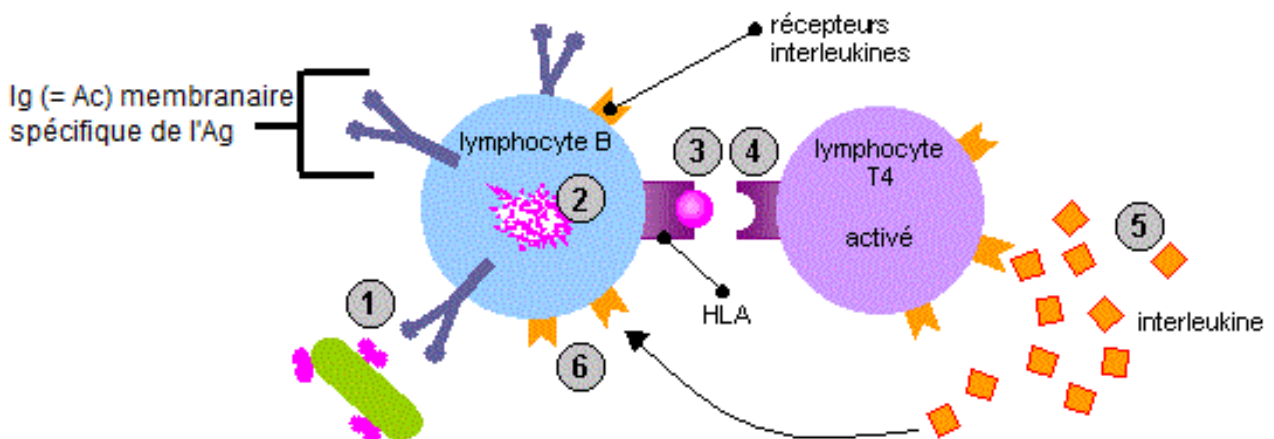
2/ réponses spécifiques lymphocytaires

Lorsque l'organisme vertébré reconnaît des antigènes, les lymphocytes B sont activés par des CPA (Cellules Présentatrices d'Antigènes) après 4 jours, l'immunité innée fait intervenir les récepteurs BCR présents sur les LB et les TCR des Lymphocytes T. En effet, un lymphocyte est programmé pour répondre à un antigène, il présente donc un seul type de récepteur.

La RIMH (Réponse Immunitaire à Médiation Humorale) et la RIMC (Réponse Immunitaire à Médiation Cellulaire) nécessitent une coopération cellulaire entre les macrophages, les LB, et les LT.

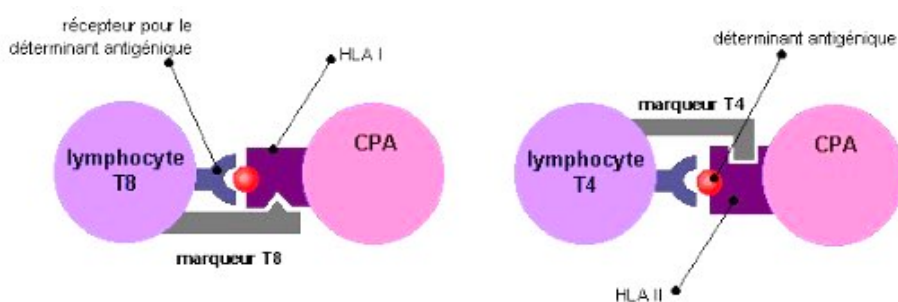
Les complexes antigènes-anticorps est ensuite reconnu par les macrophages et peut donc être éliminé par la phagocytose.

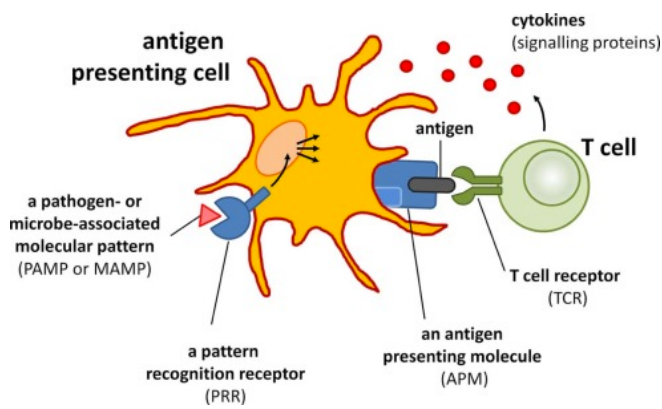
a/ activation des LB



Reconnaissance d'un Ag par un LB et activation du LB par un LT4 activé.

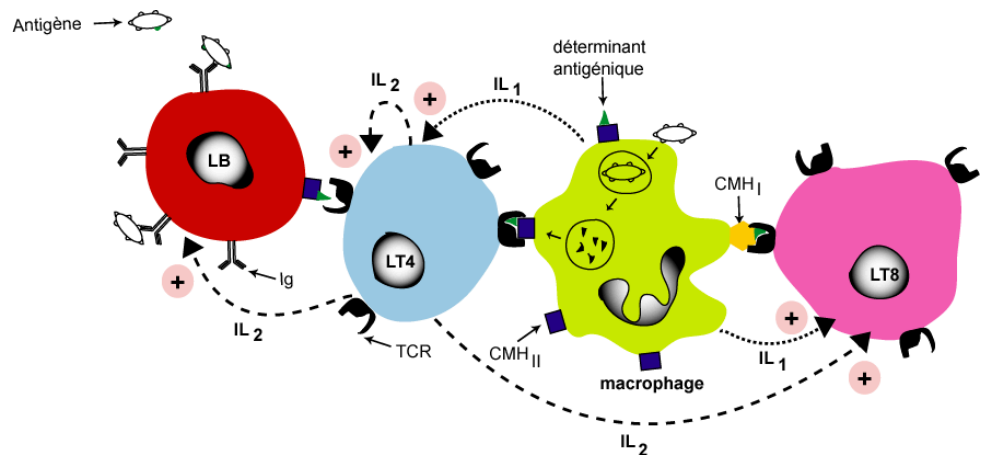
b/ recrutement des lymphocytes T





Lymphocyte T : c'est la cellule de l'immunité adaptative dont la fonction est de gérer et de contrôler l'immunité cellulaire. Ces fonctions comprennent les réponses cytotoxiques contre des cellules infectées et tumorales, les actions de coopération notamment avec un lymphocyte B et les actions de régulation qui permettent d'éviter que le système lymphoïde devienne auto-agressif. Lymphocytes T CD4+ ou T auxiliaires (appelés aussi "helper") : ce sont les lymphocytes T, le plus souvent de phénotype CD4, aux fonctions effectrices destinés à stimuler les macrophages par la production de cytokines (LT CD4 Th1) ou à coopérer avec les lymphocytes B (LT CD4 Th2). Une population particulière de LT CD4 est appelée régulatrice. Elle est indispensable pour maintenir une homéostasie du système immunitaire et éviter l'apparition de lymphocytes autoréactifs. Lymphocytes T CD8+ ou

cytotoxiques : ce sont les lymphocytes T capables de détecter des cellules infectées ou tumorales exprimant des antigènes particuliers. Ces lymphocytes T de phénotype le plus souvent CD8 exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes dépendants des anticorps (ou ADCC) : cytotoxicité dépendante des anticorps ou indépendante des anticorps. Lymphocyte NK (natural killer) : c'est une cellule d'origine lymphoïde qui n'exprime pas de caractéristique des lymphocytes T (pas de TCR, pas de CD3), et dont la fonction est de détruire par cytotoxicité les cellules infectées et tumorales au moyen notamment du produit de ses granules (perforine, granzyme). Lymphocytes T régulateurs : Ensemble composite de lymphocytes T ayant pour fonction d'inhiber les réponses immunitaires, et particulièrement les réponses des lymphocytes TCD4+ . Certains sont présents dès la naissance, et sortent du thymus avec cette fonction et un phénotype TCD4+CD25+high. D'autres T ne deviennent régulateurs qu'en périphérie et/ou transitoirement, avec un phénotype également TCD4+CD25+high, ou bien d'autres phénotypes : TCD8+CD25+high, TCD4+ de type Th3, TCD4+ de type Tr1, TCD4+ à activité antiidiopéptides. Ces différentes variétés de T régulateurs diffèrent par les mécanismes concourant à leur genèse, et aussi par la manière dont ils inhibent les autres lymphocytes T, laquelle passe souvent aussi par une inhibition de la présentation efficace des peptides par la cellule présentatrice (CPA).



Les récepteurs TCR sont présents sur les LT ; ces récepteurs vont reconnaître un seul ligand uniquement présenté par une CPA (sur le schéma cellule dendritique) Une cellule présentatrice d'antigène ou CPA (en anglais, *antigen-presenting cell* ou APC) est une cellule du système immunitaire qui présente des parties d'éléments intrus à des lymphocytes T. Il peut s'agir de monocytes, de macrophages, de lymphocytes B ou de cellules dendritiques.

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont au cœur de ce processus, protéines du corps étranger sont présentées par le CMH de classe II, toujours associé au CMH de classe I, qui joue le rôle de carte d'identité corporelle. 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).

La plupart des cellules présentent leurs antigènes, associées aux molécules du CMH de classe I. Mais les cellules présentatrices d'antigènes « professionnelles » possèdent trois caractéristiques qui les définissent :

- présentation de l'antigène exogène aux cellules T CD4 via les molécules du CMH de classe II
- présentation de l'antigène endogène aux cellules T CD8 via les molécules du CMH de classe I
- expression de molécules de co-stimulation, qui permettront véritablement à la réponse T de s'amplifier. Ils sont de trois types1 :

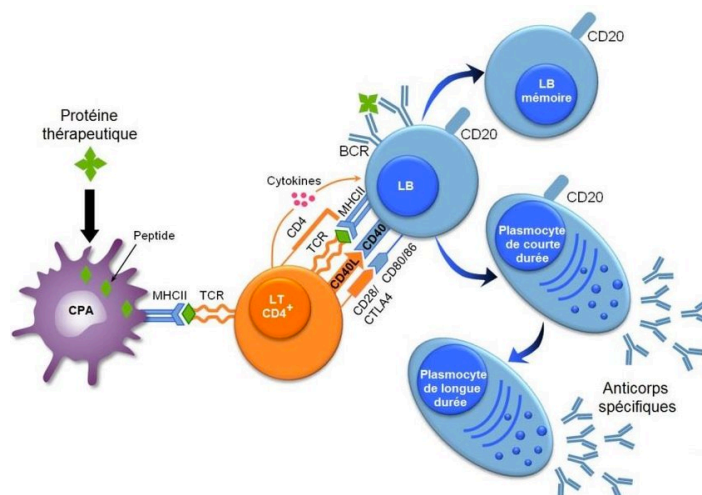
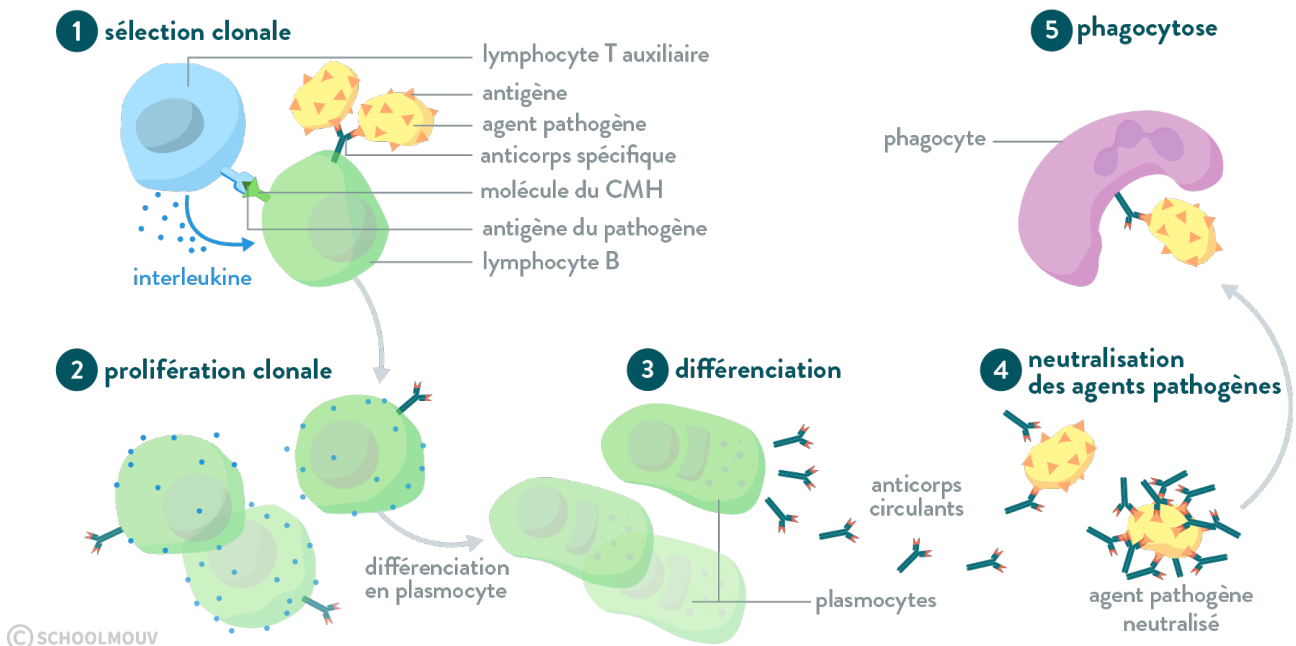
- o des médiateurs de la réponse inflammatoire (par exemple l'IL-1, les interférons de type I),
- o des molécules de **costimulation** (par exemple CD40, CD80, CD86),
- o des cytokines permettant de moduler les fonctions effectrices (par exemple IL-4, IL-12).

B / L'ACTION EFFECTRICE

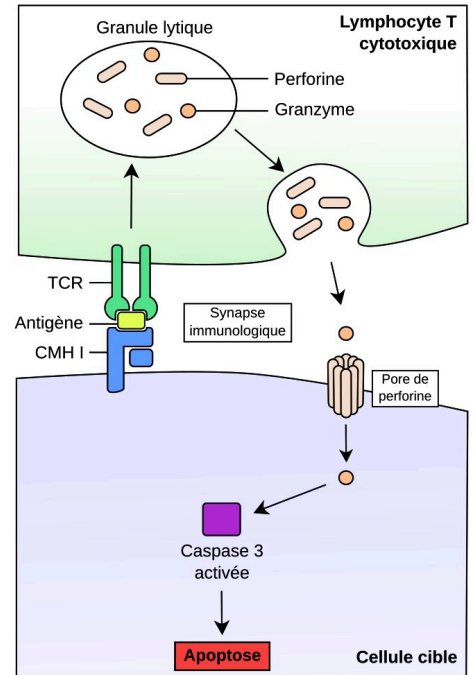
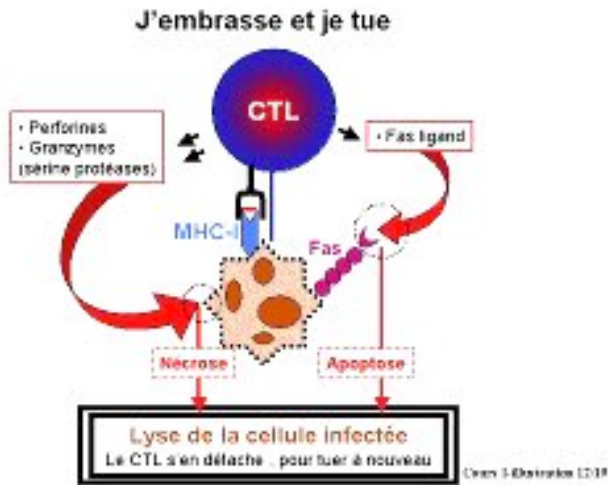
1/ innée : la phagocytose

2/ la réponse spécifique humorale à anticorps circulants

Activation de la spécificité des lymphocytes B

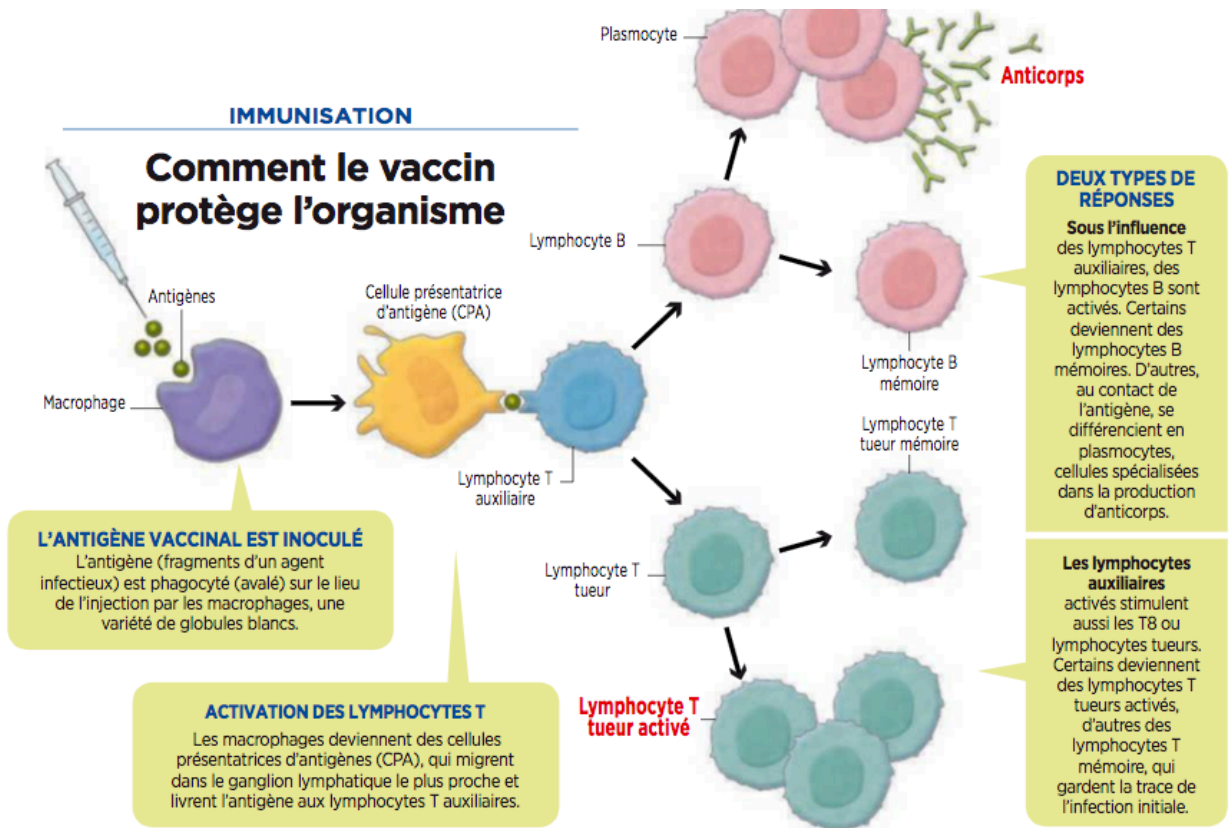


3/ la réponse spécifique cellulaire : le baiser de la mort des LT8 cytotoxiques



II / LES DIFFÉRENCES ENTRE RÉACTIONS INNÉES ET SPÉCIFIQUES

A/ LES RÉPONSES SPÉCIFIQUES SONT DOTÉES D'UNE MÉMOIRE QUE LA VACCINATION STIMULE



B/ UNE ACTION DIFFÉRÉE MAIS SPÉCIFIQUE DES LYMPHOCYTES

Elle nécessite 4 jours de délai avec une activation via des CPA des lymphocytes (voir III/)

C/ DES RÉACTIONS INNÉES ASPÉCIFIQUES : LA PHAGOCYTOSE

D/ UNE PHASE DE SÉLECTION CLONALE PUIS D'EXPANSION CLONALE (MITOSES) PAR LES INTERLEUKINES 1 ET 2 (IL 1 ET 2) DES RÉACTIONS ADAPTATIVES

C/ LA DIFFÉRENCIATION ET L'IMMUNOCOMPÉTENCE DES REACTIONS ADAPTATIVES

III / LES INTERRELATIONS ENTRE LES 2 IMMUNITÉS : L'INITIATION DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE LYMPHOCYTAIRE PAR COOPÉRATION / DIALOGUE ENTRE LES GLOBULES BLANCS DE L'IMMUNITÉ INNÉE (CPA) ET CEUX DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE (LYMPHOCYTES)

LA RIA PRÉPARE LE DÉCLENCHEMENT DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE APRÈS 4 JOURS.

A/ LE LIEN CELLULAIRE ENTRE LES 2 TYPES D'IMMUNITÉ : LES CPA

Parmi les phagocytes, les macrophages et surtout les cellules dendritiques assurent le lien entre immunité innée et adaptative par un dialogue moléculaire

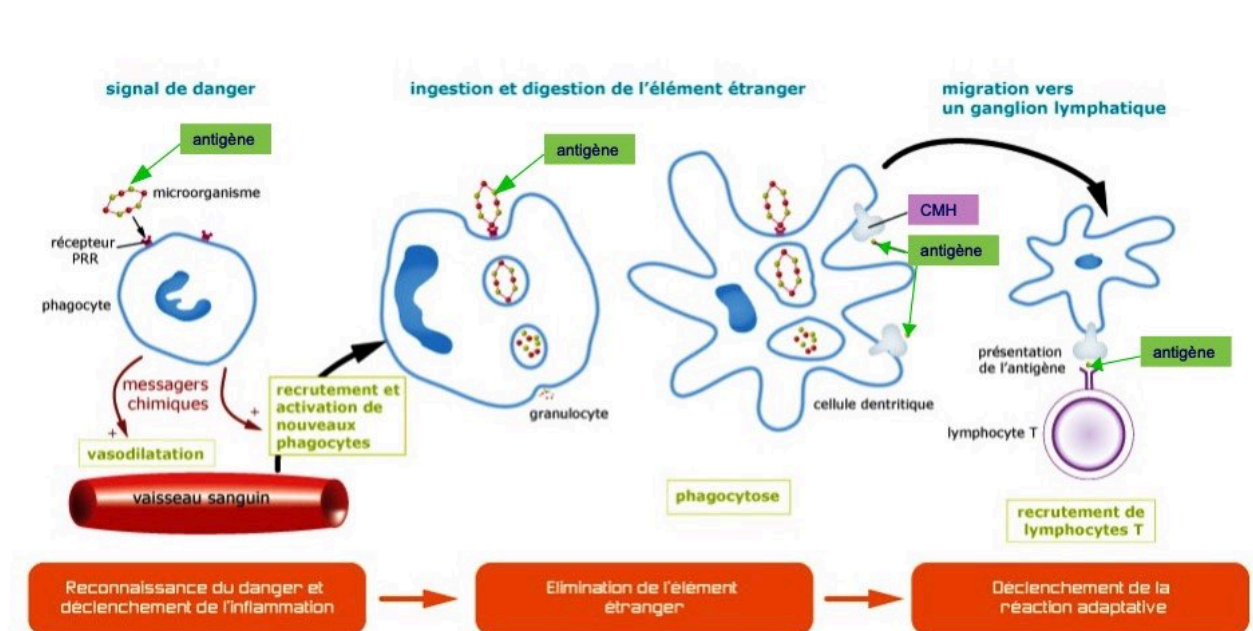
B/ LE LIEN À L'ÉCHELLE MOLÉCULAIRE

1/ LA RECONNAISSANCE DES PAMP PAR LES PRR DES CPA

Ces cellules, activées par la reconnaissance des pathogènes, sont des CPA à plusieurs propriétés :

- a/ à récepteurs leur permettant l'internalisation de l'agent infectieux, sentinelles du système immunitaire
- b/ ne mourant pas après phagocytose
- c/ leur phagocytose se fait en tuant les micro-organismes mais leur digestion conduit à la production de peptides antigéniques (= épitopes) présentés à leur surface par les molécules membranaires du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité = HLA humain)

2/ LA PRÉSENTATION DU COMPLEXE PEPTIDE ANTIGÉNIQUE + HLA II & MOLÉCULES COSTIMULATRICES

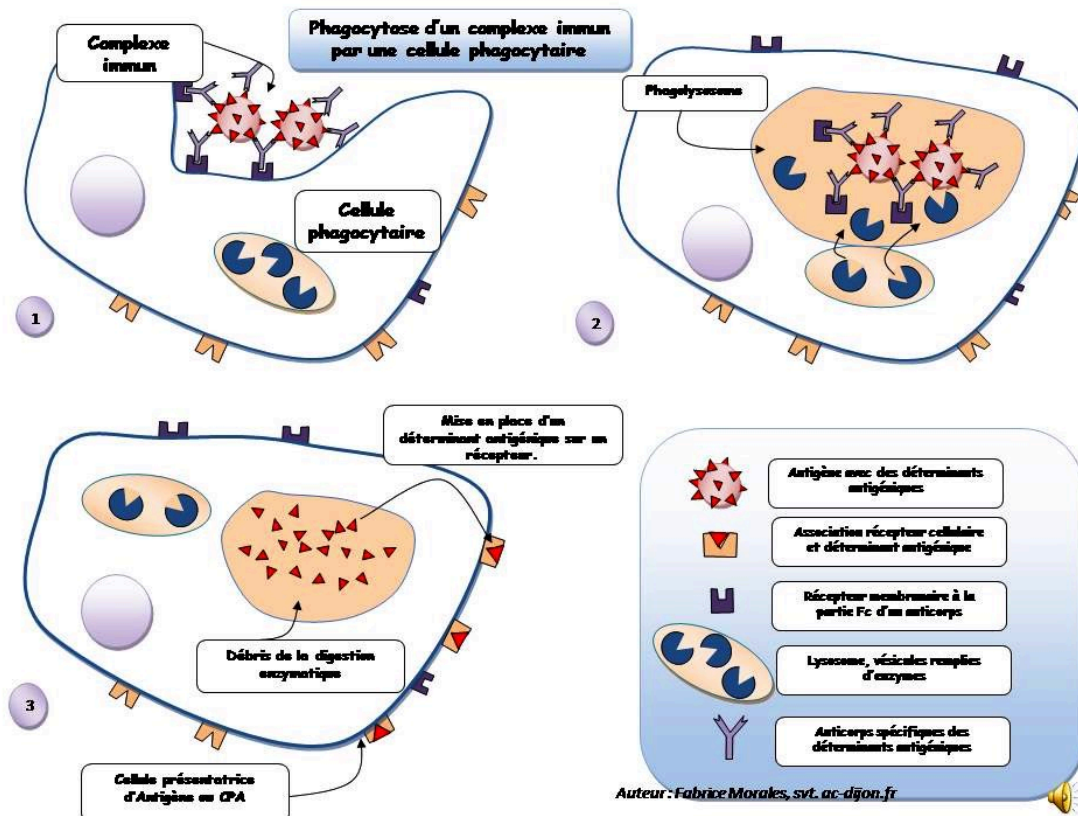


Les molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) sont des protéines qui se lient aux antigènes (AG). Le couple CMH-AG est indispensable pour déclencher une réponse immunitaire adaptative.

3/ LA MIGRATION DES CPA VERS LES LYMPHOCYTES DANS LES GANGLIONS ET L'INTERACTION ENTRE LYMPHOCYTE NAÏF ET CPA

au lieu de détruire les micro-organismes ingérés, LES CPA transportent sur leur HLA II membranaires des épitopes jusque dans les organes lymphoïdes où sont présents les lymphocytes, acteurs de la réponse immunitaire adaptative : ils leur sont présentés (reconnaissance des PAMP par les PRR de la CPA, ce qui déclenche son activation en synthétisant des cytokines, mais aussi des protéines membranaires (molécules costimulatrices), indispensables à l'activation du lymphocyte qui va subir une sélection clonale (seuls ceux capables de reconnaître spécifiquement le micro-organisme se multiplient par de nombreuses mitoses. Leur spécificité vis-à-vis de l'épitope reconnu s'affine. Par ce processus, l'organisme peut se défendre efficacement, y compris contre les microorganismes qui ont développé des stratégies pour échapper à la phagocytose.

C/ LES COMPLEXES IMMUNS PERMETTENT UNE PHAGOCYTOSE DIFFÉRÉE



BILAN

conclusion/réponse résumé à la problématique : Ainsi, 2 séries de réactions immunitaires existent, la 2^è étant mobilisée par la 1^{ère} en cas d'insuffisance, la 1^{ère} dite innée est congénitale, immédiate, stéréotypée, généraliste, aspécifique et la 2^è dite adaptative est sa coordinatrice différée, spécifique des épitopes rencontrés ou non, douée de mémoire (plasmocytes à longue durée de vie, lymphocytes T cytotoxiques et cd8 mémoire, cd4 mémoire et B mémoires et molécules circulantes neutralisantes à mémoire (immunoglobulines = anticorps)) liée à l'augmentation de l'efficacité du SI du porteur contre un pathogène lors du 2^è contact et des suivants, apparue ultérieurement 350 Ma après la 1^{ère}

Le phénotype immunitaire de l'individu est à un instant t une unicité temporelle d'un individu vertébré de l'humanité susceptible d'empêcher des symptômes par quantitativité de la réponse ultérieure au 1^{er} contact (environnemental naturel ou vaccin ou sérothérapie), au contraire de son pool généraliste de réponses par ses PRR de cellules innées aptes à suffire contre de nombreux DAMPs présentés par les antigènes des pathogènes par diapédèse, réponse inflammatoire aigüe et cytokinique avec phagocytoses.

ouverture sur un nouveau sujet connexe : comment le SI peut-il être malgré l'ensemble de ces réactions coordonnées mis en échec dans le cas du VIH ?

EXERCICE 2 : VACCINATION ANTI-TUMORALE ET NÉO-ANTIGÈNE

EN QUOI LES POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES PEUVENT-ELLES ÊTRE RECRUTÉES EFFICACEMENT CONTRE UN NÉO-ANTIGÈNE TUMORAL ?

La vaccination thérapeutique avec le néo-antigène ARHGAP 29 est associée à l'apparition chez le patient d'une population de lymphocytes T4 activés spécifiques au néo-antigène, c'est-à-dire portant un TCR spécifique membranaire de celui-ci. Cette population représente respectivement 0,03 % après 4 mois et le double 2 mois après. Ces lymphocytes T4 ne sont pas observés de façon significative chez le témoin.

On en conclut que la vaccination thérapeutique avec le néo-antigène ARHGAP 29 est responsable de l'augmentation de la population d'une population de lymphocytes T4 activés spécifiques au néo-antigène : il y a sélection globale et amplification globale.

On constate que, suite à la vaccination thérapeutique, les lymphocytes T4 activés présentent une intensité d'expression des gènes CD74, HLA-DRB1, MAF, TOX et TBX1 plus importante qu'avant le traitement. À titre d'exemple, l'intensité d'expression du gène CD27 passe de 49,2 UA avant vaccination à 72,5 UA après vaccination. Or ces gènes sont davantage exprimés dans les lymphocytes T4 mémoires que dans les T cd4 naïfs. On en conclut que la vaccination thérapeutique provoque la différenciation de certains LT cd4 naïfs en LT cd4 mémoires, des cellules à longue durée de vie et probablement en cd4 auxiliaire pivots de l'amplification de lymphocytes T cd8 spécifiques différenciables en Ltc et cd8 mémoire dont les premiers peuvent éliminer par cytolyse ou apoptose les cellules tumorales présentant les antigènes tumoraux au niveau de leur HLA I membranaire

Ainsi, l'effet de la vaccination thérapeutique peut se prolonger dans le temps grâce à la mémoire immunitaire qui évite ici les récurrences. Ces traitements récents étant extrêmement coûteux, ils sont encore limités à quelques cancers et non accessibles à tous.