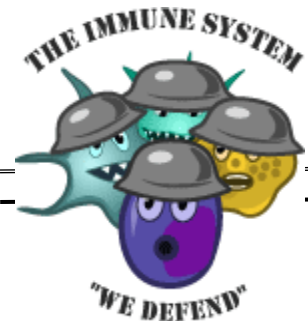




Université de Médecine et Pharmacie "Victor Babes" Timișoara
Département d'immunologie
Département des Sciences Fonctionnelles

Réponses immunitaires de type cellulaire



Activation des lymphocytes T
par des microbes associés aux
cellules

Cours 11


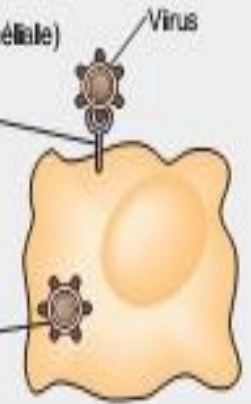
L'immunité cellulaire est la branche de l'immunité adaptative dont le rôle est de combattre les infections par des microbes intracellulaires.

Ce type d'immunité est assuré par les lymphocytes T.

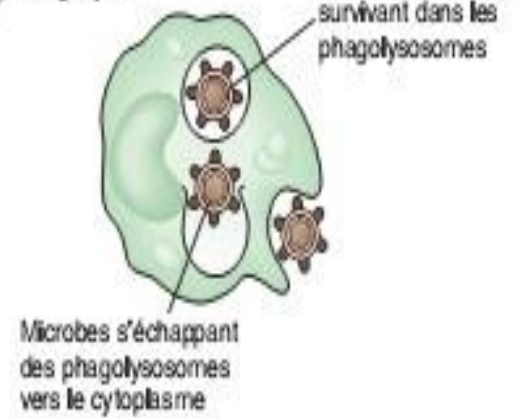
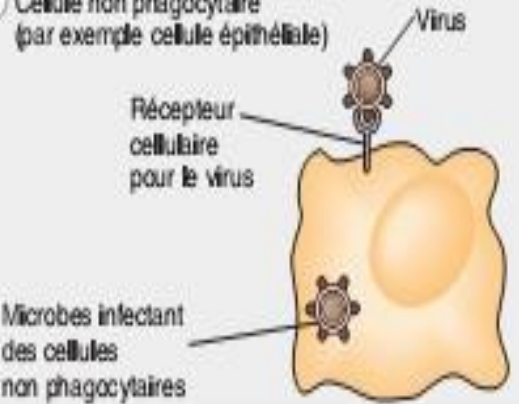
Deux types d'infections peuvent conduire les microbes à trouver refuge à l'intérieur des cellules, d'où ils devront être éliminés par les réponses immunitaires cellulaires.

Types de microbes intracellulaires contre lesquels est dirigée l'immunité assurée par les lymphocytes T.

A. Les microbes peuvent être ingérés par les phagocytes et survivre dans les vacuoles (phagolysosomes), ou s'échapper dans le cytoplasme où ils sont insensibles aux mécanismes microbicides des phagocytes.

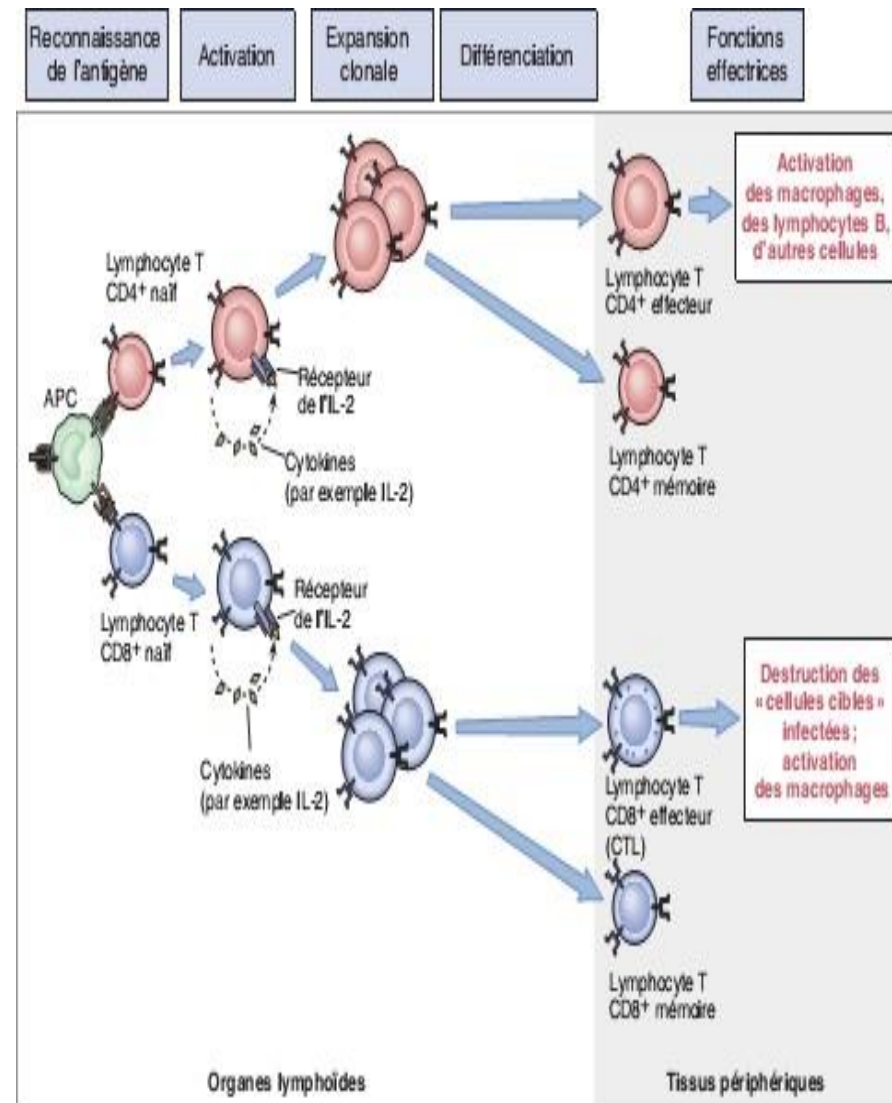
Microbes intracellulaires	Exemples
<p>A Phagocyte</p>  <p>Microbes phagocytés survivant dans les phagolysosomes</p> <p>Microbes s'échappant des phagolysosomes vers le cytoplasme</p>	<p>Bactéries intracellulaires : <i>Mycobactéries</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i></p> <p>Champignons : <i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Protozoaires : <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i></p>
<p>B Cellule non phagocytaire (par exemple cellule épithéliale)</p>  <p>Virus</p> <p>Récepteur cellulaire pour le virus</p> <p>Microbes infectant des cellules non phagocytaires</p>	<p>Virus : tous</p> <p>Rickettsies : toutes</p> <p>Protozoaires : <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i></p>

B. Les virus peuvent se lier à des récepteurs présents sur de nombreux types cellulaires, notamment des cellules non phagocytaires, et se répliquer dans le cytoplasme des cellules infectées. Certains virus provoquent des infections latentes, au cours desquelles des protéines virales sont produites dans les cellules infectées (non représenté).

Microbes intracellulaires	Exemples
<p>A Phagocyte</p>  <p>Microbes phagocytés survivant dans les phagolysosomes</p> <p>Microbes s'échappant des phagolysosomes vers le cytoplasme</p>	<p>Bactéries intracellulaires : <i>Mycobactéries</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i></p> <p>Champignons : <i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Protozoaires : <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i></p>
<p>B Cellule non phagocytaire (par exemple cellule épithéliale)</p>  <p>Virus</p> <p>Récepteur cellulaire pour le virus</p> <p>Microbes infectant des cellules non phagocytaires</p>	<p>Virus : tous</p> <p>Rickettsies : toutes</p> <p>Protozoaires : <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i></p>

Phases des réponses des lymphocytes T

Les lymphocytes T naïfs reconnaissent les antigènes peptidiques associés au CMH à la surface des cellules présentatrices d'antigène (APC) ainsi que d'autres signaux. Les lymphocytes T répondent en produisant des cytokines, par exemple l'IL-2, et en exprimant des récepteurs pour ces cytokines, ce qui conduit à une voie autocrine de prolifération cellulaire. Le résultat de ce phénomène est une expansion clonale des lymphocytes T. Certaines des cellules filles se différencient en cellules effectrices, qui assument différentes fonctions dans l'immunité cellulaire, et en cellules mémoire, qui survivent pendant de longues périodes.



À la suite de l'activation par l'antigène et d'autres stimulus, les lymphocytes T spécifiques de l'antigène commencent à sécréter des protéines, appelées **cytokines**. Certaines cytokines stimulent la prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène. Le résultat est une augmentation rapide du nombre de lymphocytes spécifiques de l'antigène, un processus dit **d'expansion clonale**. Une fraction de ces lymphocytes activés passe par un processus de **différenciation**, qui aboutit à la conversion des lymphocytes T naïfs, dont la fonction est de reconnaître les antigènes microbiens, en une population de lymphocytes T effecteurs, dont la fonction est d'éliminer les microbes. Les autres cellules filles des lymphocytes T ayant proliféré en réponse à l'antigène se différencient en **lymphocytes T mémoire**, dont la durée de vie est longue, qui sont fonctionnellement inactifs, et qui recirculent pendant des mois ou des années, prêts à répondre rapidement à de nouvelles expositions au même germe.

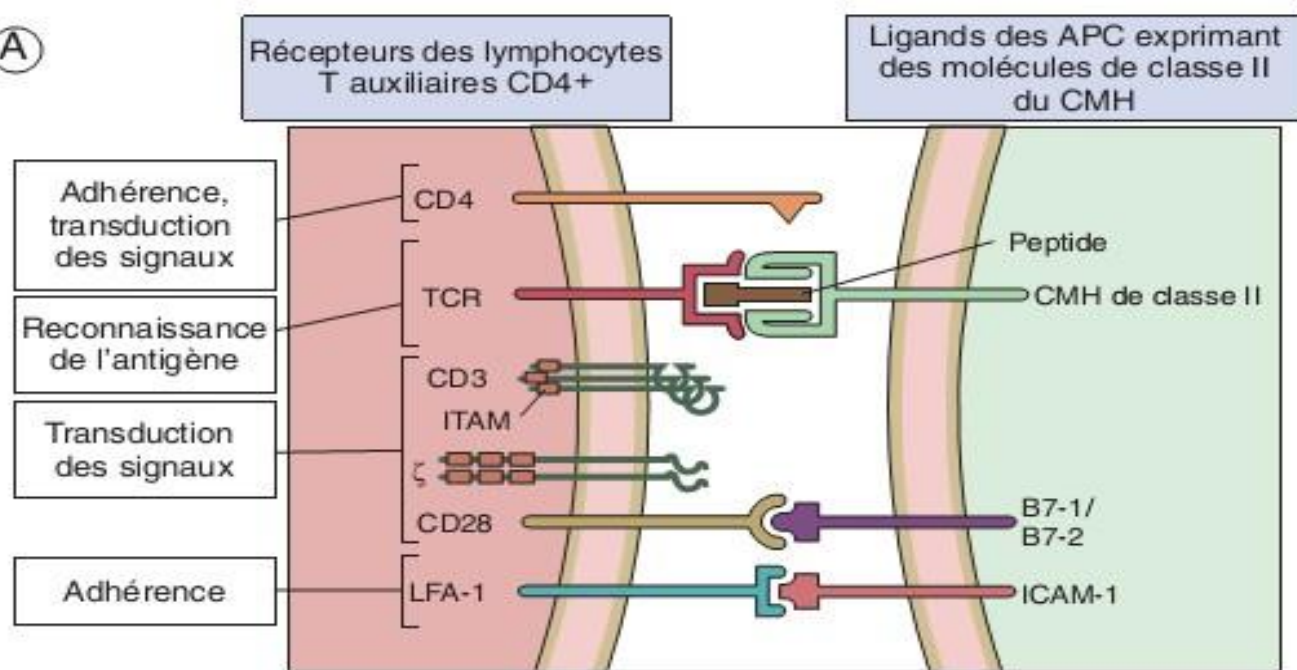


Reconnaissance de l'antigène et costimulation


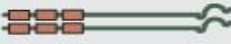

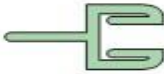
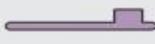



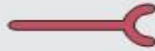
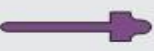


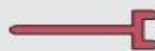

Le déclenchement des réponses par les lymphocytes T nécessite que de multiples récepteurs situés sur les lymphocytes T reconnaissent des ligands se trouvant sur les APC : le TCR (**T cell receptor**) reconnaît les antigènes peptidiques associés aux molécules du CMH, les corécepteurs CD4 ou CD8 reconnaissent les molécules du CMH, les molécules d'adhérence renforcent la liaison des lymphocytes T aux APC, et les récepteurs pour les molécules de costimulation reconnaissent les seconds signaux fournis par les APC.

Les molécules autres que les récepteurs d'antigènes qui participent aux réponses des lymphocytes T contre les antigènes sont souvent qualifiées de **molécules accessoires** des lymphocytes T.

A



A. La figure présente les principales molécules de surface des lymphocytes T CD4+ participant à l'activation de ces cellules (les récepteurs) et les molécules présentes sur les APC (les ligands) reconnues par les récepteurs. Les lymphocytes T CD8+ utilisent la plupart de ces molécules, excepté que le TCR reconnaît les complexes peptide-molécule du CMH de classe I, et que le corécepteur CD8 reconnaît les molécules du CMH de classe I. Les motifs d'activation à base de tyrosine des immunor cepteurs (ITAM) sont les régions des protéines de signalisation qui sont phosphorylées sur les résidus tyrosine et deviennent des sites d'arrimage pour d'autres molécules de signalisation. CD3 est composé de trois chaîne polypeptidiques appelées δ , ϵ et γ , disposées en deux paires ($\delta\epsilon$ et $\gamma\epsilon$), le schéma ne montrant que les trois chaînes.

B Molécules accessoires du lymphocyte T	Fonction	Ligand	
		Nom	Exprimé sur
CD3 	Transduction des signaux par le complexe du TCR	Aucun	
ζ 	Transduction des signaux par le complexe du TCR	Aucun	
CD4 	Transduction des signaux	CMH de classe II 	Cellules présentatrices d'antigènes
CD8 	Transduction des signaux	CMH de classe I 	Cellules présentatrices d'antigènes, CTL, cellules cibles
CD28 	Transduction des signaux (costimulation)	B7-1/ B7-2 	Cellules présentatrices d'antigènes
CTLA-4 	Transduction des signaux (régulation négative)	B7-1/ B7-2 	Cellules présentatrices d'antigènes
LFA-1 	Adhérence	ICAM-1 	Cellules présentatrices d'antigènes, endothélium
VLA-4 	Adhérence	VCAM-1 	Endothélium

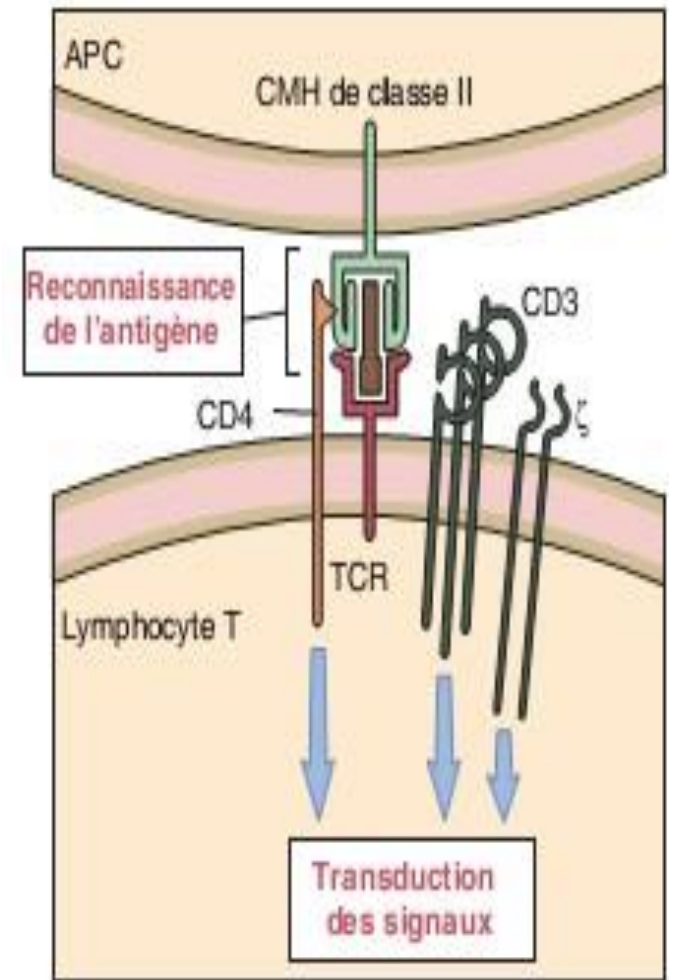
B. La figure résume les propriétés importantes des principales molécules «accessoires» des cellules T, appelées de la sorte car elles participent aux réponses aux antigènes, mais ne servent pas de récepteurs d'antigène. CTLA-4 (CTL antigen-4, CD152), qui est un récepteur pour les molécules B7, transmet des signaux inhibiteurs. Les molécules VLA (very late antigen, **antigène très tardif**) sont des intégrines qui participent à la liaison du leucocyte à l'endothélium.



Le récepteur d'antigène des lymphocytes T (le TCR) et le corécepteur CD4 ou CD8 reconnaissent ensemble le complexe formé par les antigènes peptidiques et les molécules du CMH sur les APC. Cette reconnaissance constitue le premier signal, ou signal de déclenchement, induisant l'activation des lymphocytes T.

Les signaux biochimiques qui conduisent à l'activation du lymphocyte T sont déclenchés par un ensemble de protéines qui sont liées au TCR pour former le complexe du TCR et par le corécepteur CD4 ou CD8.

Différentes molécules des lymphocytes T reconnaissent l'antigène et délivrent le signal à l'intérieur de la cellule à la suite de la reconnaissance de l'antigène. Il est à noter que deux à plusieurs TCR doivent être agrégés pour initier les signaux, mais, par souci de simplification, un seul TCR est représenté sur la figure. Les protéines CD3 et δ sont fixées de manière non covalente aux chaînes α et β du TCR par des interactions entre des acides aminés chargés se trouvant dans les domaines transmembranaires de ces protéines (non représenté). La figure illustre un lymphocyte T CD4⁺; les mêmes interactions sont utilisées pour l'activation des lymphocytes T CD8⁺, à l'exception du fait que le corécepteur est CD8 et que le TCR reconnaît un complexe peptide-molécule du CMH de classe I.



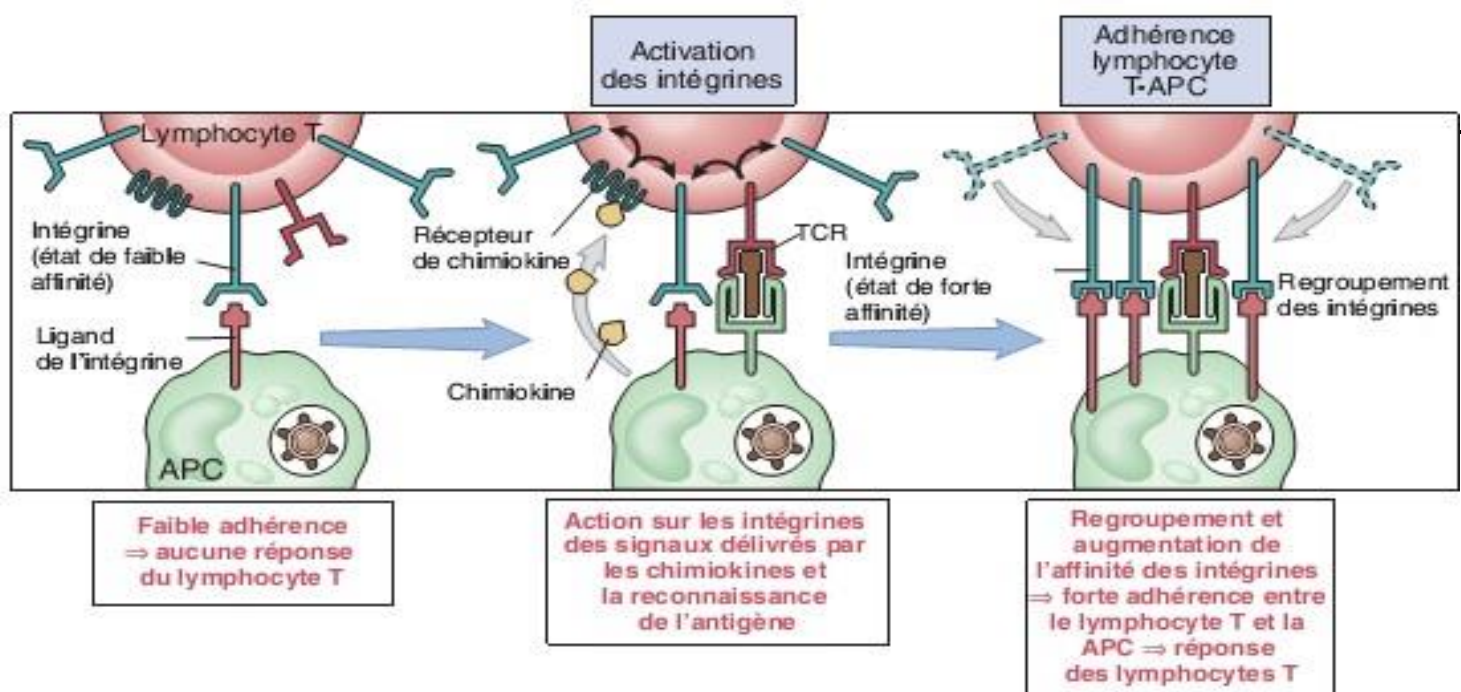


Rôle des molécules d'adhérence dans les réponses des lymphocytes T

Les molécules d'adhérence présentes sur les lymphocytes T reconnaissent leurs ligands sur les APC et stabilisent la liaison des lymphocytes T aux APC.

La plus importante de ces molécules d'adhérence appartient à une famille de protéines hétérodimériques (à deux chaînes), portant le nom d'**intégrines**. La principale intégrine des lymphocytes T participant à la liaison aux APC est la molécule LFA-1 (leukocyte function associated antigen-1), dont le ligand sur les APC porte le nom d'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1).

Les intégrines jouent un rôle important dans la stimulation des réponses des lymphocytes T aux antigènes microbiens.



Les intégrines sont présentes à l'état de faible affinité dans les lymphocytes T au repos. Les chimiokines produites par les APC et les signaux induits par le TCR lorsqu'il reconnaît un antigène agissent conjointement sur les intégrines et entraînent le regroupement des intégrines et des changements conformationnels qui augmentent l'affinité des intégrines pour leurs ligands. Il en résulte que les intégrines se lient avec une forte avidité à leurs ligands sur les APC, favorisant d'autant l'activation des lymphocytes T.



Rôle de la costimulation dans l'activation des lymphocytes T

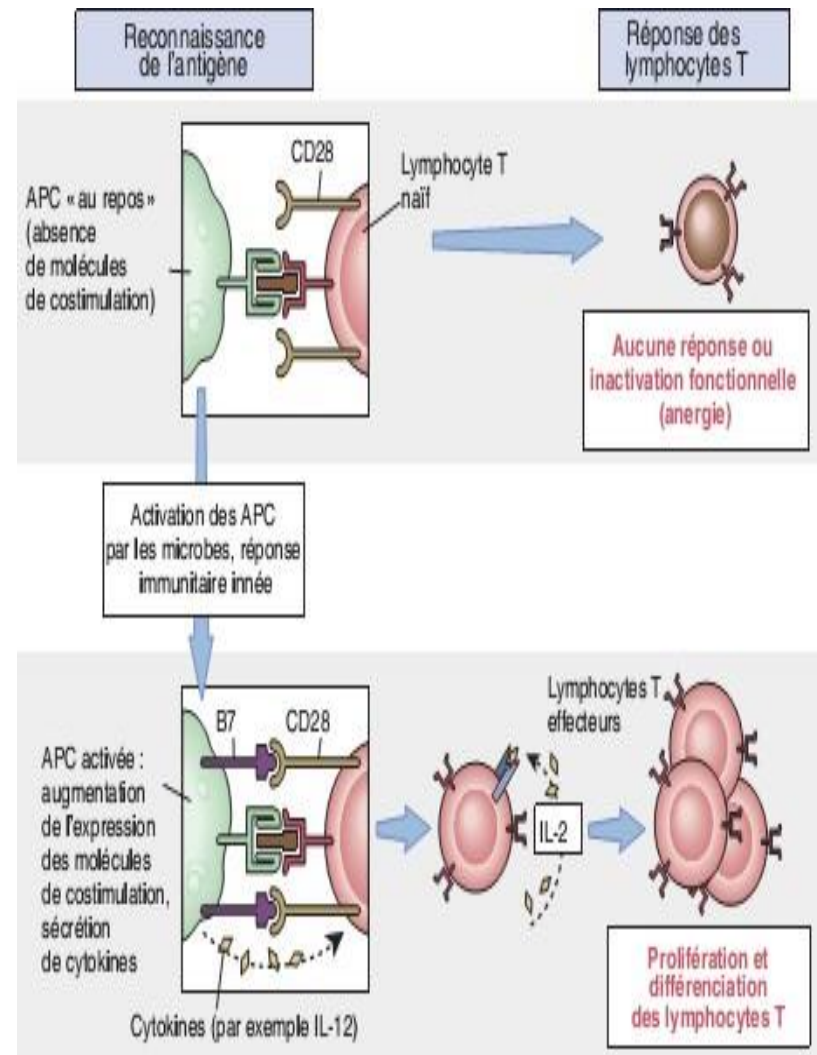
L'activation complète des lymphocytes T dépend de la reconnaissance des molécules de costimulation se trouvant sur les APC.

Le nom de **costimulateurs** provient du fait que ces molécules fournissent aux lymphocytes T des stimulus qui agissent conjointement avec la stimulation par l'antigène. Les costimulateurs les mieux définis pour les lymphocytes T sont deux protéines apparentées désignées par les sigles B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), présentes sur les APC et dont l'expression est fortement augmentée lorsque les APC rencontrent des microbes.

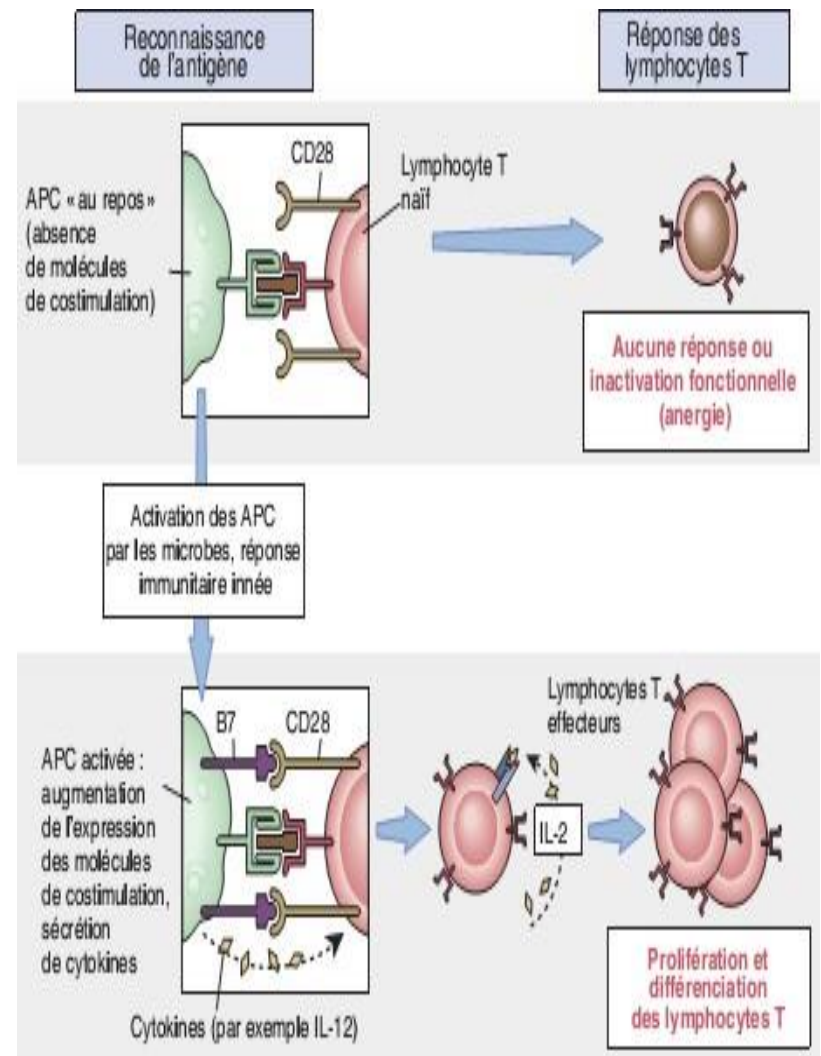
Les substances, appelées **adjuvants**, fonctionnent principalement en induisant l'expression de molécules de costimulation sur les APC et en faisant sécréter, par ces cellules, des cytokines qui activent les lymphocytes T.

Des protéines homologues de CD28 sont également nécessaires pour limiter et mettre fin aux réponses immunitaires.

Les APC au repos, qui n'ont pas été exposées aux microbes ou à des adjuvants, peuvent présenter des antigènes peptidiques, mais elles n'expriment pas de molécules de costimulation et sont incapables d'activer des lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T naïfs qui ont reconnu un antigène sans costimulation peuvent ne plus répondre à une exposition ultérieure à l'antigène, même si des molécules de costimulation sont présentes, et cet état de non-réponse porte le nom d'anergie.



Les microbes et les cytokines produites au cours des réponses immunitaires innées dirigées contre les microbes induisent l'expression de molécules de costimulation, par exemple les molécules B7, sur les APC. Les molécules de costimulation B7 sont reconnues par les récepteurs CD28 se trouvant sur les lymphocytes T naïfs, fournissant le «signal 2», ce qui, conjointement à la reconnaissance de l'antigène («signal1 »), déclenche les réponses des lymphocytes T.



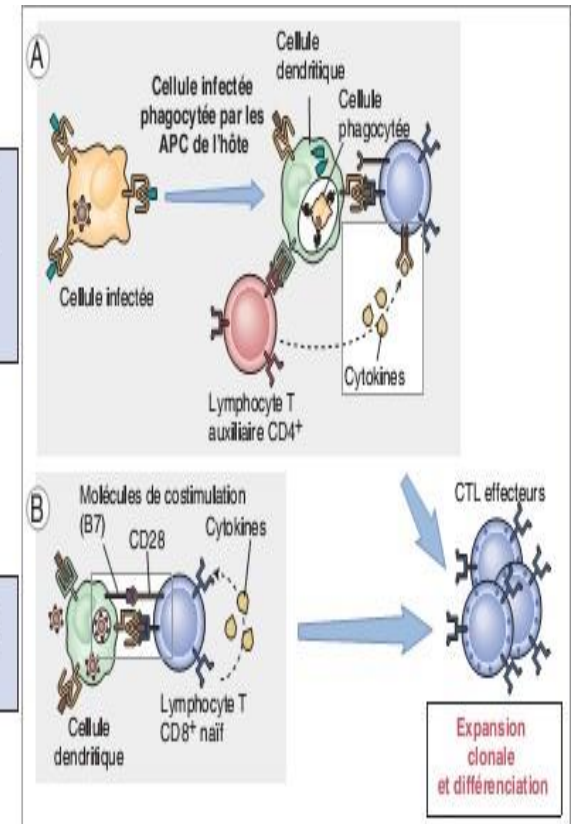
Stimulus pour l'activation des cellules T CD8+

L'activation des lymphocytes T CD8+ est stimulée par la reconnaissance des peptides associés aux molécules du CMH de classe I et nécessite une costimulation et/ou des lymphocytes T auxiliaires.

A. Au cours de certaines infections, les APC peuvent ingérer des cellules infectées et présenter les antigènes microbiens aux lymphocytes T CD8+ et aux lymphocytes T auxiliaires CD4+. Les lymphocytes T auxiliaires produisent ensuite des cytokines qui stimulent l'expansion et la différenciation des lymphocytes T CD8+. Il semble également que les lymphocytes puissent activer les APC afin de les rendre compétentes pour stimuler les lymphocytes T CD8+ (non représenté).

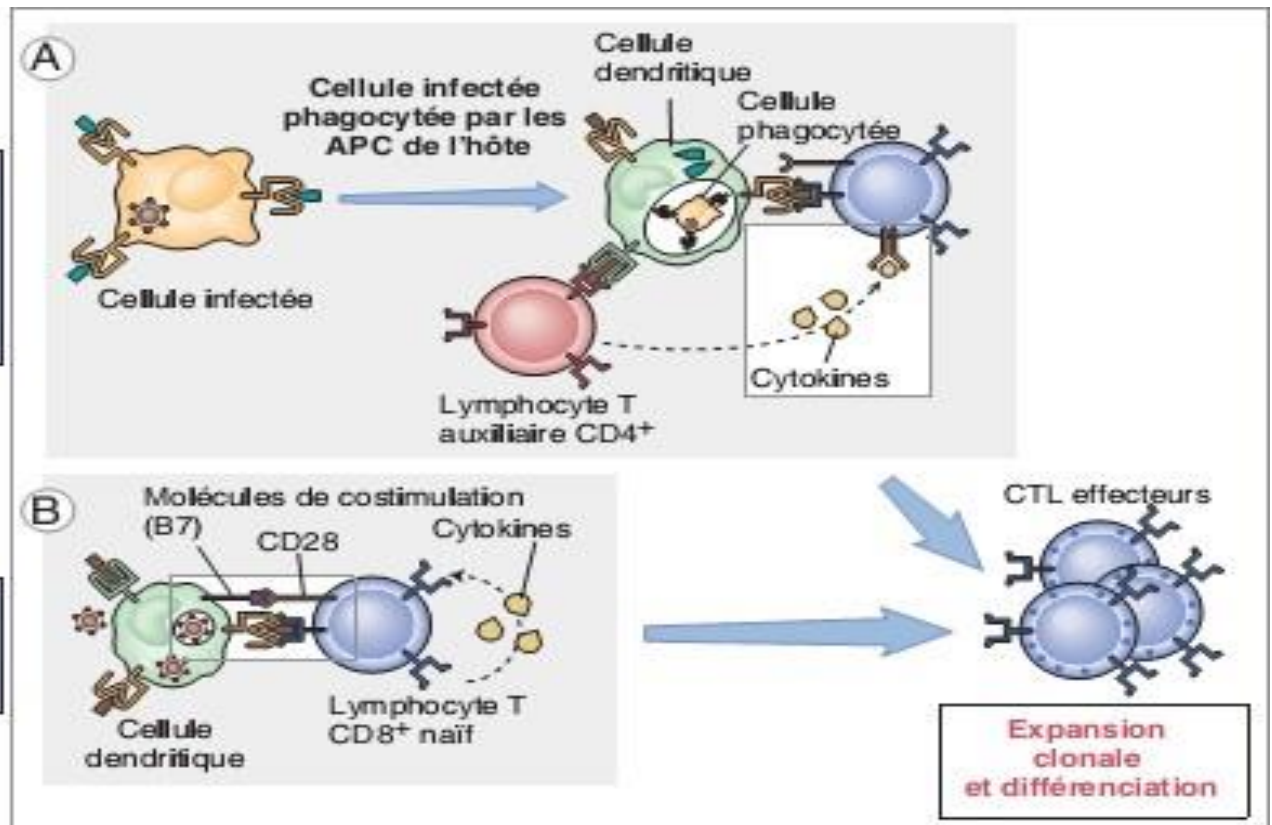
Les lymphocytes T CD8+ et T CD4+ reconnaissent l'antigène sur l'APC qui a ingéré la cellule infectée

Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent l'antigène sur l'APC infectée



B. Le lymphocyte T CD8⁺ reconnaît les peptides associés aux molécules du CMH de classe I et reçoit des signaux de costimulation si une APC héberge un microbe cytoplasmique.

Les lymphocytes T CD8⁺ et T CD4⁺ reconnaissent l'antigène sur l'APC qui a ingéré la cellule infectée



Les lymphocytes T CD8⁺ reconnaissent l'antigène sur l'APC infectée



Voies biochimiques de l'activation des lymphocytes T

Lors de la reconnaissance des antigènes et des molécules de costimulation, les lymphocytes T expriment des protéines qui participent à la prolifération, à la différenciation et aux fonctions effectrices des lymphocytes.

Les voies biochimiques qui relient la reconnaissance de l'antigène aux réponses des lymphocytes T se composent de l'activation des enzymes, du recrutement de protéines adaptatrices et de la production de facteurs de transcription actifs.

Le région de contact entre la APC et le lymphocyte T, qui comprend les protéines membranaires redistribuées, est appelée **synapse immunologique**.

Plusieurs protéines de signalisation transmembranaires sont associées au TCR, notamment les chaînes CD3 et δ . Les chaînes CD3 et δ contiennent des motifs riches en tyrosine, appelés **ITAM** (**immunoreceptor tyrosine-based activation motifs**), qui jouent un rôle essentiel dans la signalisation.

Le **facteur nucléaire des lymphocytes T activés** (**NFAT**, nuclear factor of activated T cells) est un facteur de transcription dont l'activation dépend des ions Ca^{2+} .

La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T induit des événements précoces de signalisation qui comprennent la phosphorylation des tyrosines des molécules du complexe du TCR et le recrutement de protéines adaptatrices au niveau du site de reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T.

Ces événements précoces conduisent à l'activation de plusieurs intermédiaires biochimiques, qui à leur tour activent des facteurs de transcription qui stimulent la transcription de gènes dont les produits assurent les réponses des lymphocytes T. Les effets possibles de la costimulation sur ces voies de signalisation ne sont pas présentés.

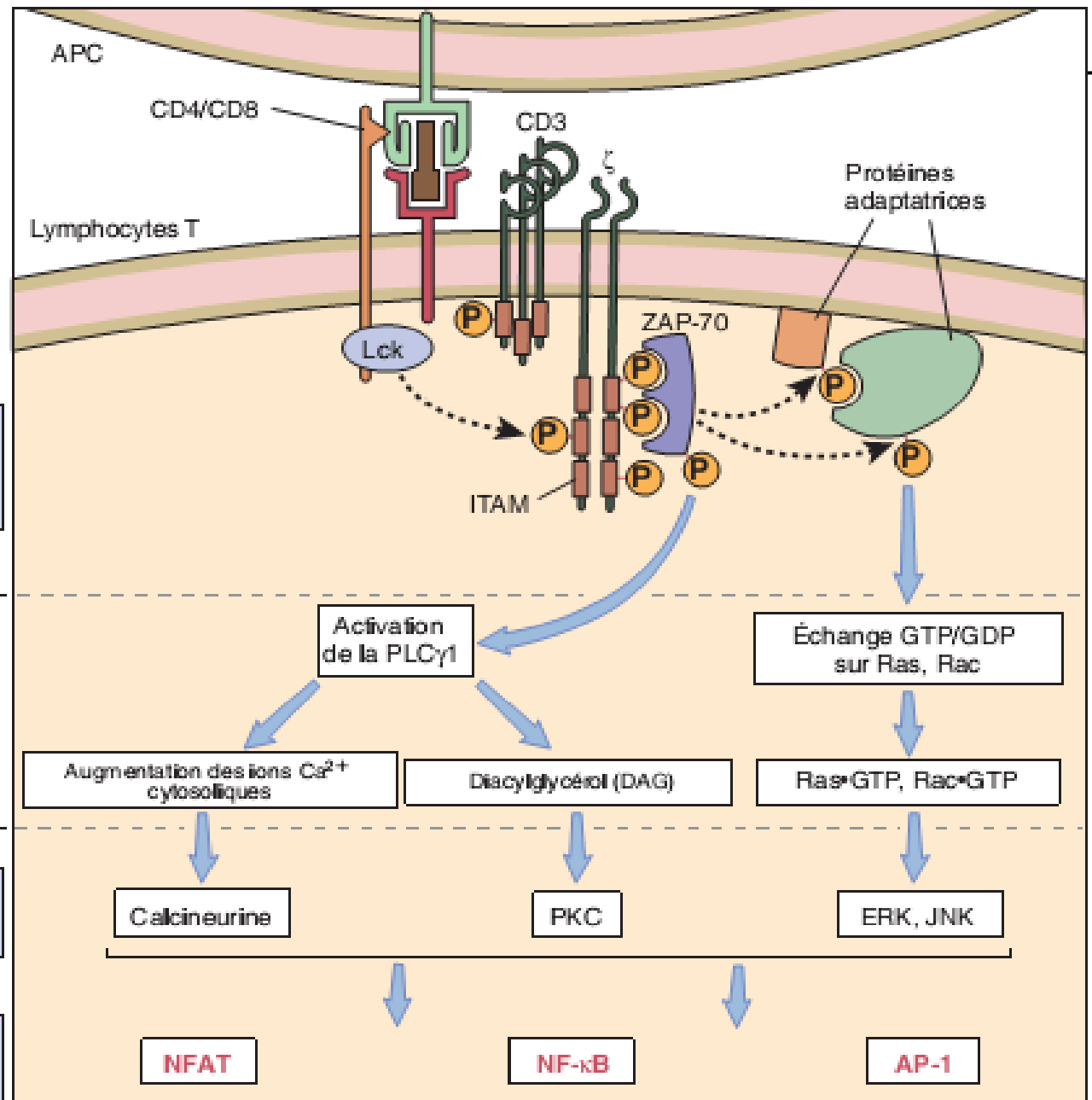
PLC γ 1 fait référence à l'isoforme γ 1 de la phospholipase C spécifique du phosphatidyl-inositol.

Déclenchement des signaux dépendant du TCR

Intermédiaires biochimiques

Enzymes actives

Facteurs de transcription



Réponses fonctionnelles des lymphocytes T

aux antigènes et à la costimulation

Sécrétion de cytokines et expression des récepteurs de cytokines

En réponse à l'antigène et aux costimulateurs, les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T CD4+, sécrètent rapidement plusieurs types de cytokines qui exercent des activités diverses.

A Propriétés générales des cytokines		B Actions biologiques de certaines cytokines des lymphocytes T		
Propriété	Mécanisme	Cytokine	Action principale	Source(s) cellulaire(s)
Produites de manière transitoire en réponse à un antigène	Les signaux du TCR et la costimulation induisent la transcription des gènes codant pour les cytokines	Interleukine-2 (IL-2)	Survie, prolifération et différenciation des lymphocytes T effecteurs et régulateurs	Lymphocytes T CD4+ et CD8+
Agit généralement sur la même cellule que celle qui produit la cytokine (autocrine) ou sur les cellules avoisinantes (paracrine)	L'activation du lymphocyte T induit l'expression des cytokines et des récepteurs à haute affinité pour les cytokines	IL-4	Lymphocyte B : commutation pour les IgE	Lymphocytes T CD4+, mastocytes
		IL-5	Activation des éosinophiles	Lymphocytes T CD4+, mastocytes
Pléiotropie : chaque cytokine a de multiples actions biologiques	De nombreux types cellulaires différents peuvent exprimer des récepteurs pour une cytokine particulière	Interféron- γ (IFN- γ)	Activation des macrophages	Lymphocytes T CD4+ et CD8+, cellules NK
Redondance : différentes cytokines peuvent partager la même activité biologique ou des activités similaires	De nombreuses cytokines utilisent les mêmes voies de signalisation conservées	TGF- β	Inhibition de l'activation des lymphocytes T ; différenciation des cellules T régulatrices	Lymphocytes T CD4+ ; nombreux autres types de cellules

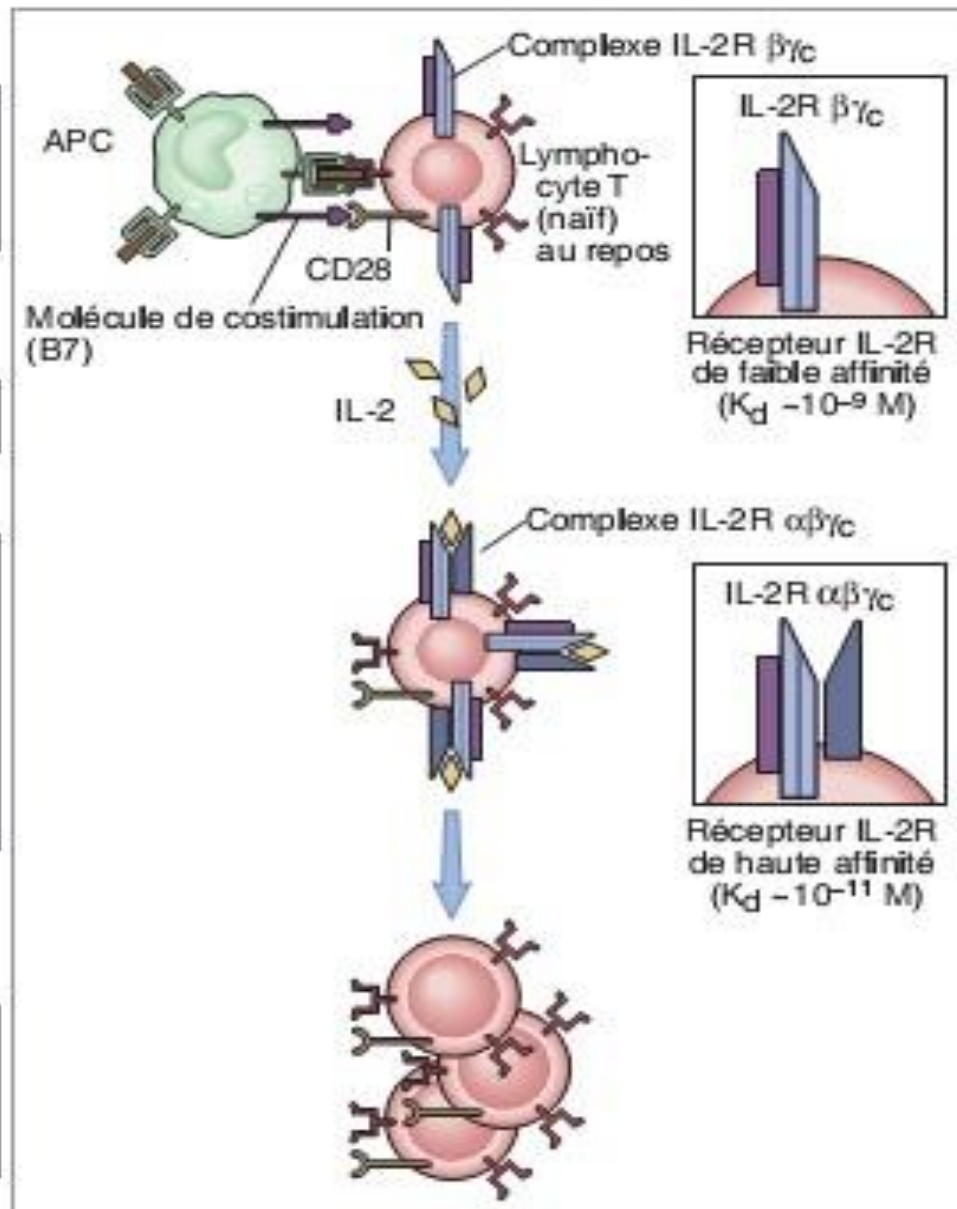
Les lymphocytes T naïfs expriment le complexe du récepteur pour l'IL-2 de faible affinité (IL-2R), constitué des chaînes β et γ_c (« γ_c » fait référence à la chaîne « γ commune » dans la mesure où il s'agit d'un composant des récepteurs de plusieurs autres cytokines). Lors de l'activation par la reconnaissance de l'antigène et par la costimulation, les lymphocytes produisent l'IL-2 et expriment la chaîne α de l'IL-2R, qui s'associe aux chaînes β et γ_c pour former le récepteur de l'IL-2 de haute affinité. La liaison de l'IL-2 à son récepteur déclenche la prolifération des lymphocytes T qui ont reconnu l'antigène.

Activation
des lymphocytes T par
l'antigène + molécules
de costimulation

Sécrétion de l'IL-2

Expression de la
chaîne IL-2R α ;
formation du
complexe de haute
affinité IL-2R $\alpha\beta\gamma$

Prolifération
des lymphocytes T
induite par l'IL-2





Un à deux jours après l'activation, les lymphocytes T commencent à proliférer, ce qui entraîne une expansion des clones spécifiques de l'antigène.

Cette expansion produit rapidement un large pool de lymphocytes spécifiques de l'antigène à partir desquels des lymphocytes effecteurs peuvent être générés afin de combattre l'infection.

L'amplitude de l'expansion clonale est remarquable, en particulier pour les lymphocytes T CD8+.



Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs

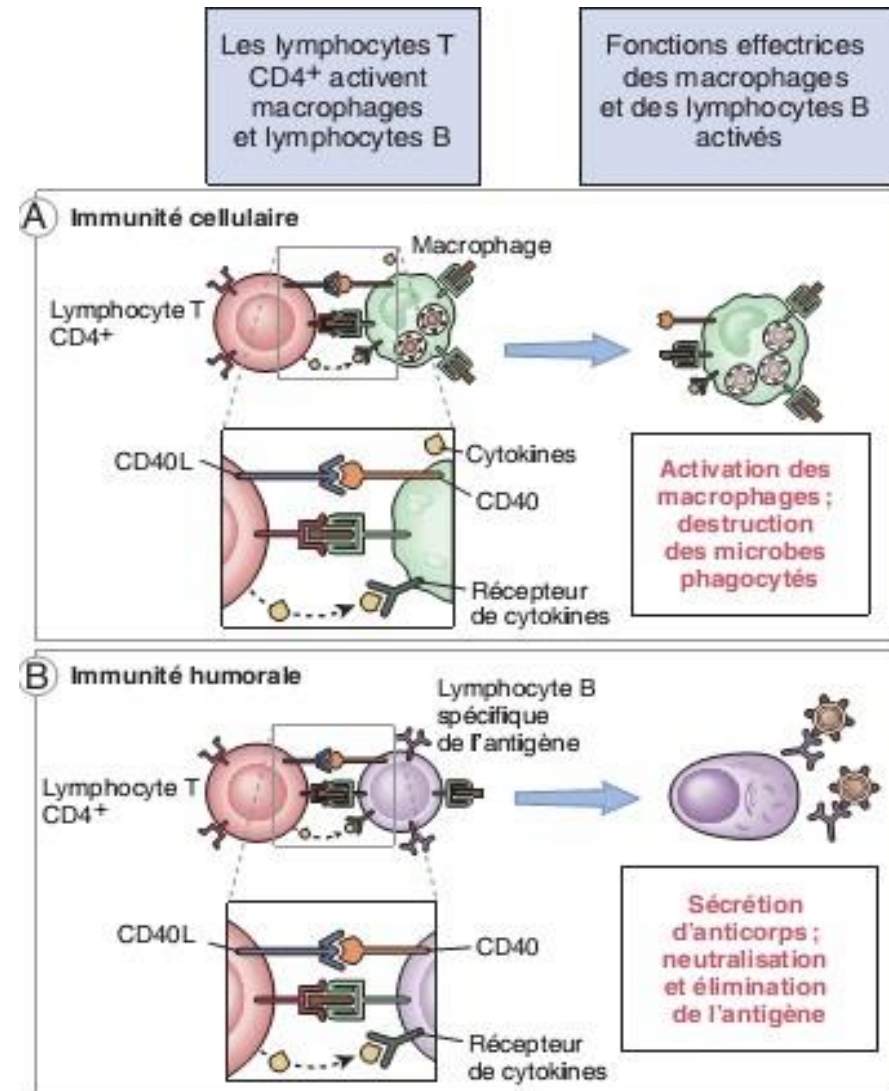
Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ se différencient en lymphocytes effecteurs répondant à l'antigène en produisant des molécules de surface et des cytokines dont la fonction est principalement d'activer les macrophages et les lymphocytes B.

Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ peuvent se différencier en sous-populations de cellules effectrices qui produisent différents groupes de cytokines assumant des fonctions variées.

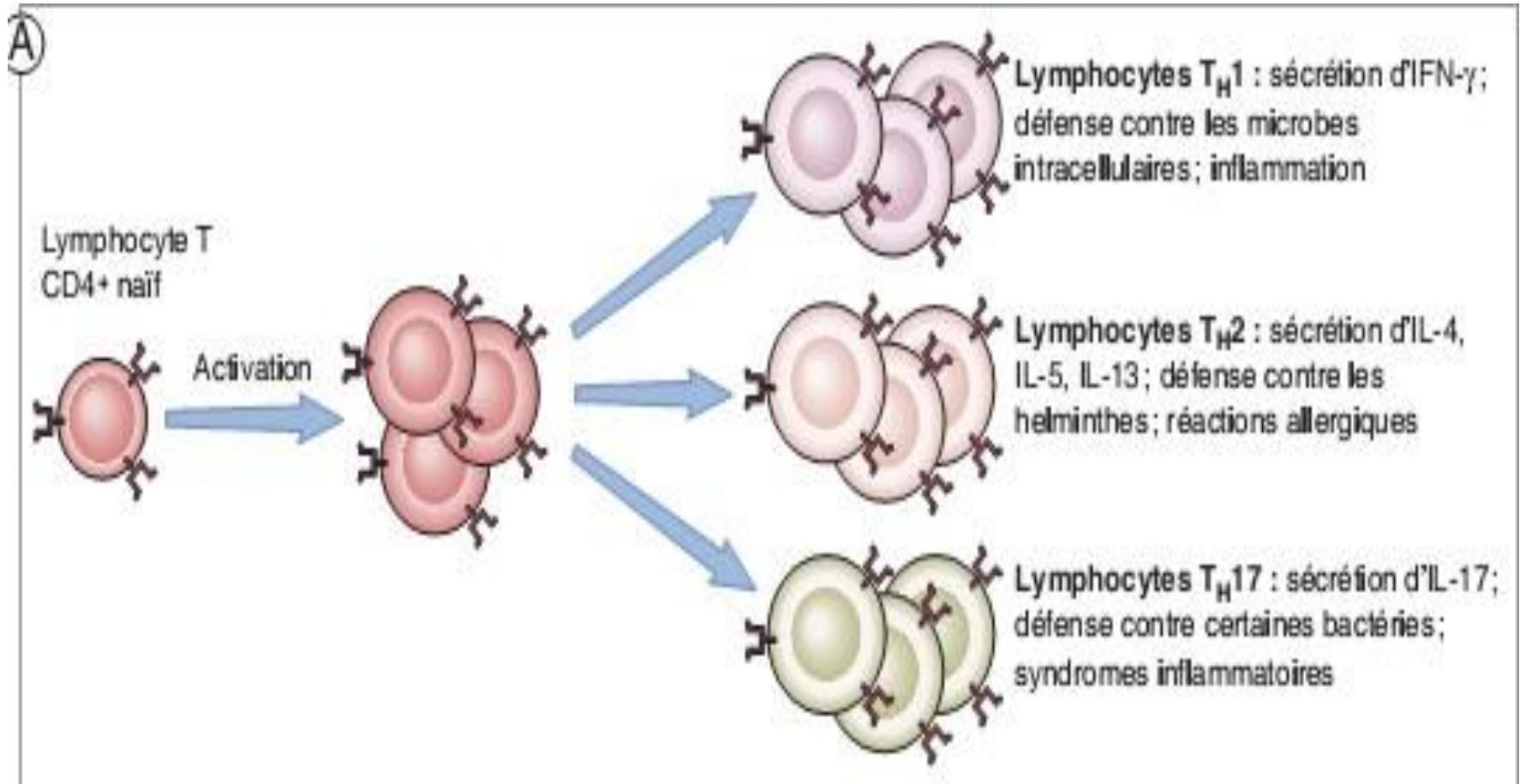
Les cellules TH1 stimulent l'ingestion et la lyse des microbes par les phagocytes, un processus essentiel de l'immunité cellulaire.

La cytokine la plus importante produite par les lymphocytes TH1 est l'interféron- γ (IFN- γ), appelé ainsi car il a été découvert grâce à son activité inhibitrice (ou interférant avec) sur l'infection virale.

Les lymphocytes T CD4⁺ qui se sont différenciés en cellules effectrices expriment CD40L et sécrètent des cytokines. CD40L se lie à CD40 sur les macrophages ou les lymphocytes B, et les cytokines se lient à leurs récepteurs sur les mêmes cellules. La combinaison des signaux délivrés par CD40 et les récepteurs des cytokines activent les macrophages dans l'immunité cellulaire (A), et font produire des anticorps par les lymphocytes B au cours des réponses immunitaires humores (B).



Une cellule T naïve CD4+T peut se différencier en sous-populations qui produisent différentes cytokines et exercent différentes fonctions.



Les cellules TH1 stimulent l'ingestion et la lyse des microbes par les phagocytes, un processus essentiel de l'immunité cellulaire.

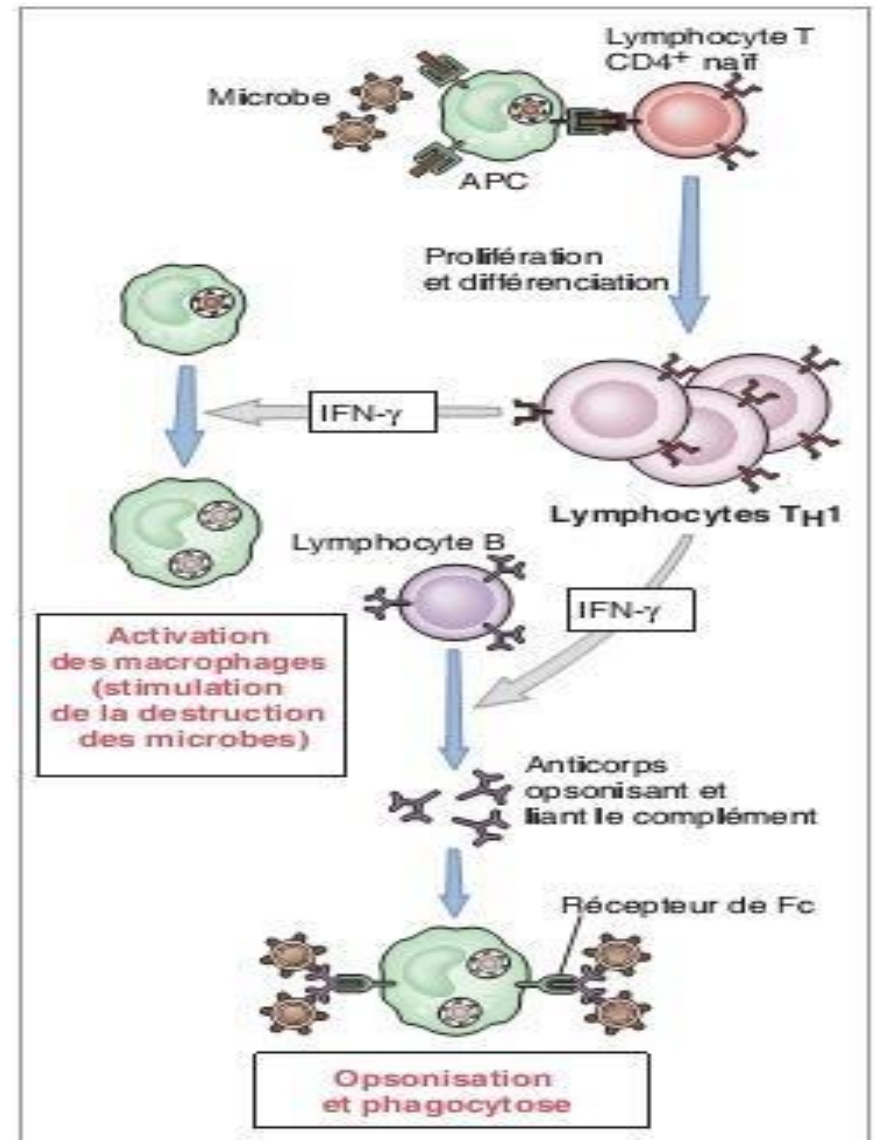
Les lymphocytes TH2 stimulent l'activité immunitaire des éosinophiles, qui est indépendante des phagocytes et particulièrement efficace contre les helminthes.

Les lymphocytes TH17 sécrètent la cytokine IL-17 et l'IL-22 et sont les principaux médiateurs de l'inflammation dans plusieurs réactions immunitaires.

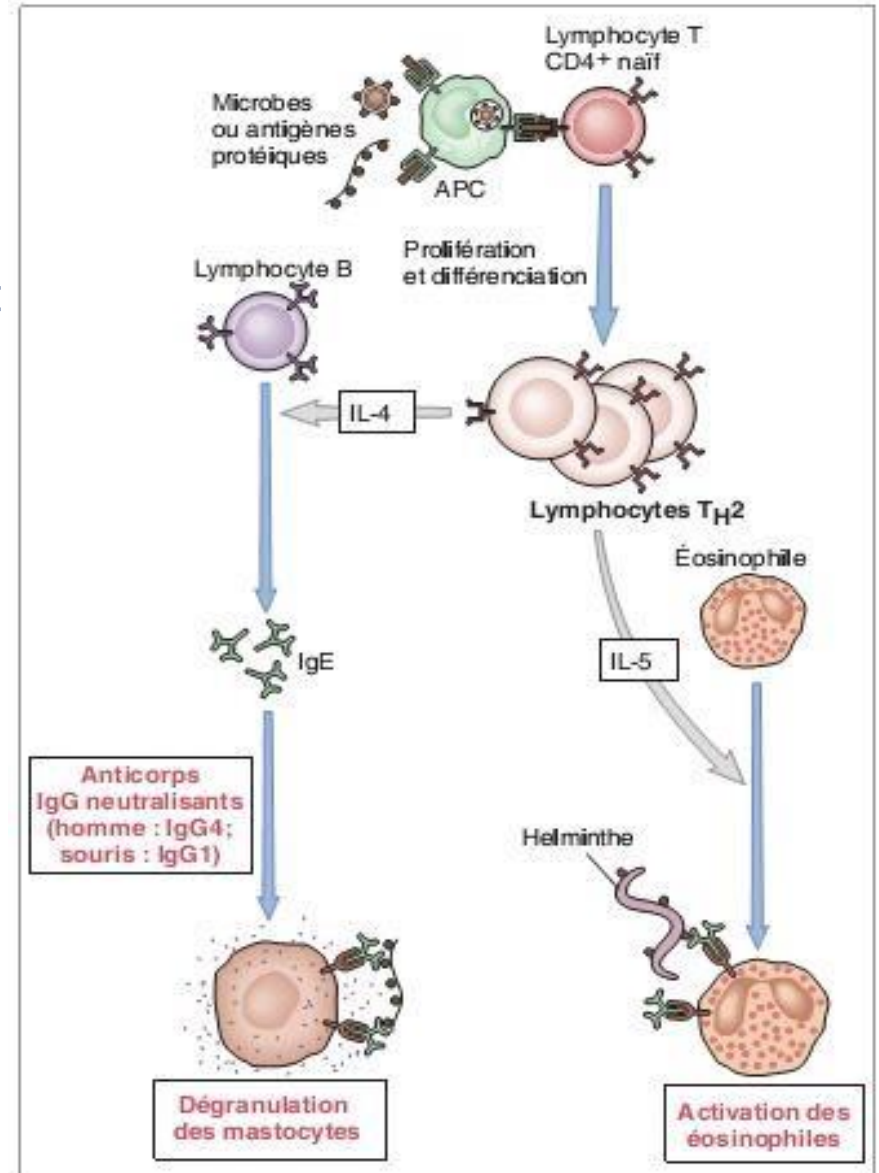
Le développement des lymphocytes TH1, TH2 et TH17 n'est pas un processus aléatoire, mais il est régulé par les stimulus que reçoivent les lymphocytes T CD4+ naïfs lorsqu'ils rencontrent les antigènes microbiens.

Les lymphocytes T CD8+ activés par l'antigène et les molécules de costimulation se différencient en CTL qui ont la capacité de tuer les cellules infectées exprimant l'antigène.

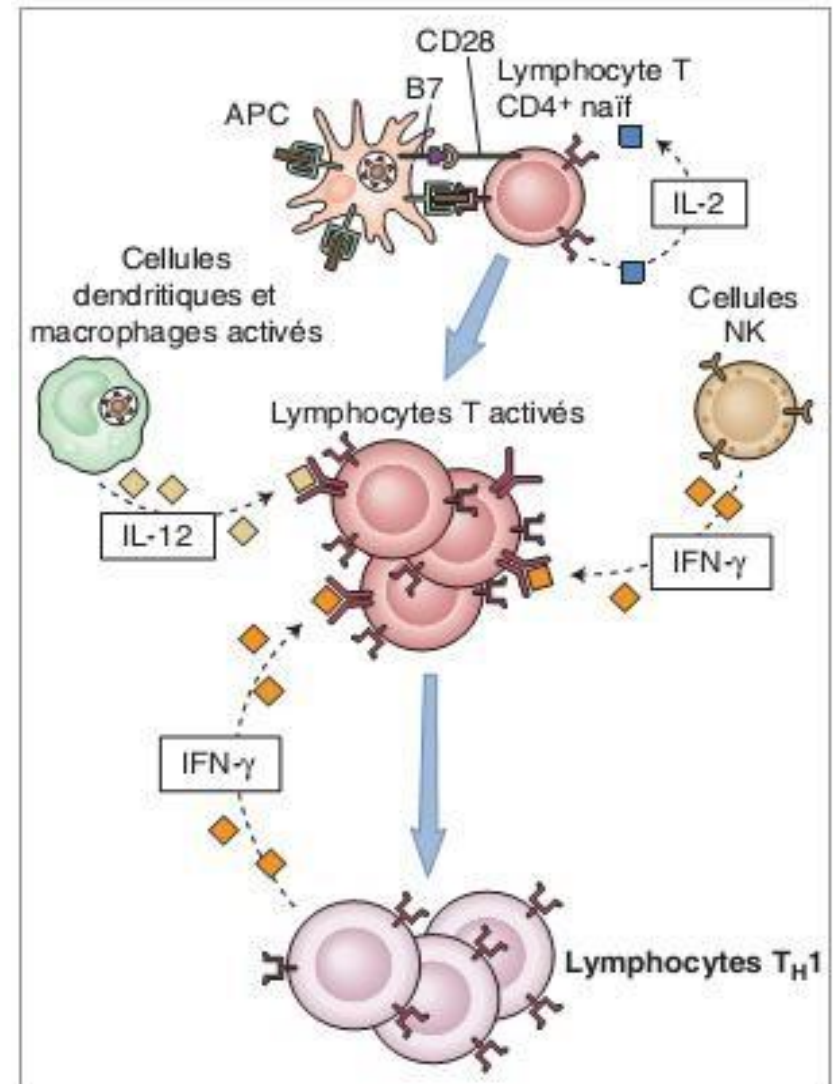
Les lymphocytes TH1 produisent une cytokine, l'interféron- γ (IFN- γ), qui active les phagocytes pour qu'ils détruisent les microbes ingérés et stimulent la production d'anticorps qui favorisent l'ingestion des microbes par les phagocytes.



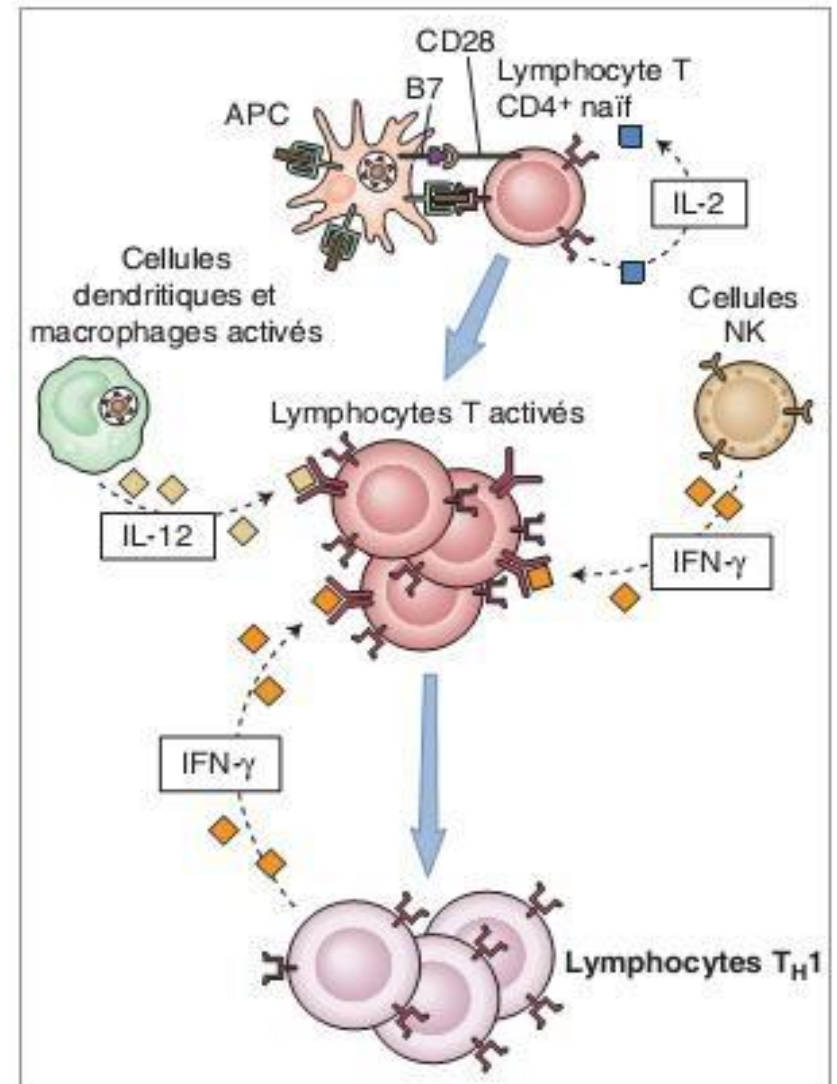
Les lymphocytes TH2 produisent la cytokine IL-4, qui stimule la production d'anticorps IgE, et la cytokine IL-5, qui active les éosinophiles. Les IgE participent à l'activation des mastocytes par des antigènes protéiques et recouvrent les helminthes pour qu'ils soient détruits par les éosinophiles. Les cellules TH2 stimulent la production d'autres isotypes d'anticorps qui peuvent neutraliser des microbes et des toxines, mais qui n'opsonisent pas les microbes en vue de leur phagocytose ou n'activent pas le complément par la voie classique.



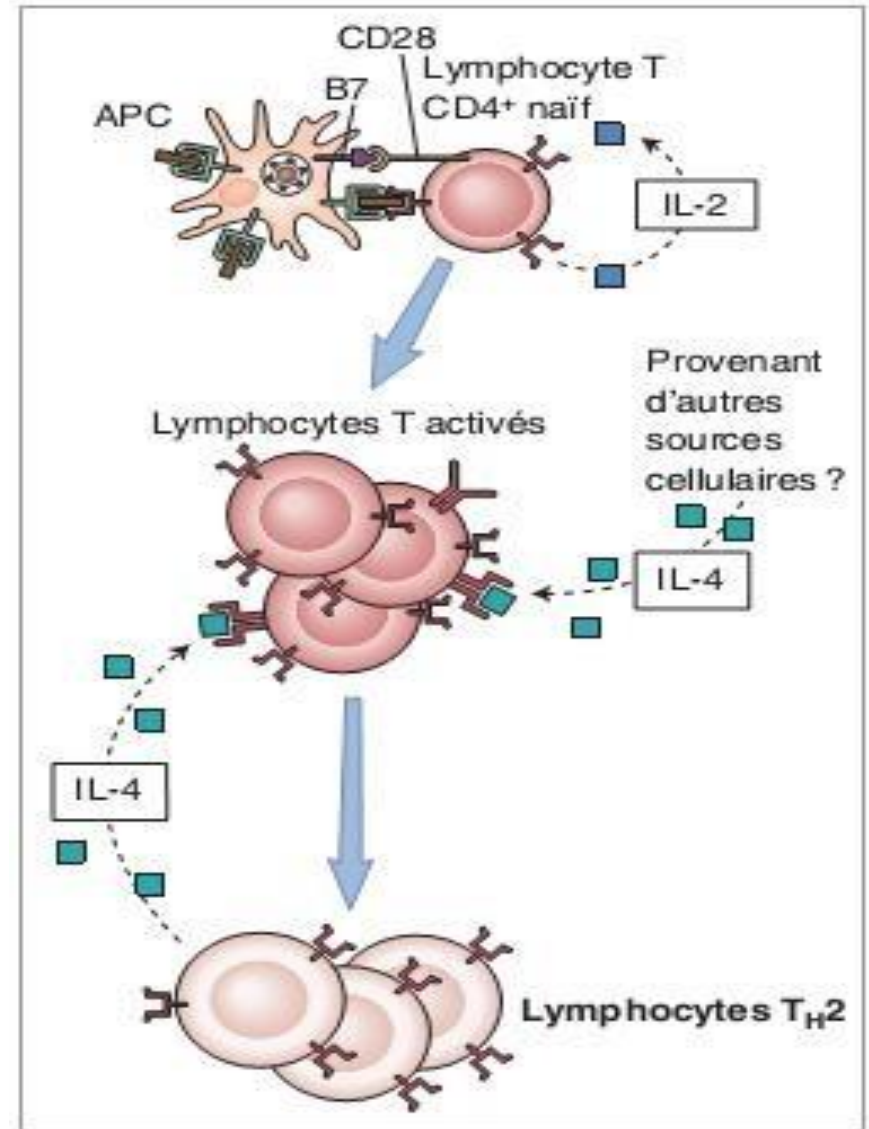
Après leur activation par l'antigène et les molécules de costimulation, les lymphocytes T auxiliaires naïfs peuvent se différencier en lymphocytes TH1 ou TH2 sous l'influence des cytokines. Les cytokines qui induisent le développement des TH1 sont typiquement produites par les cellules présentatrices d'antigène (APC) en réponse à des signaux venant des TLR ; il s'agit de l'IL-12 (et de l'IL-18) produite par des cellules dendritiques et des macrophages activés par des microbes.



L'interféron- γ (IFN- γ) produit par les cellules NK ou par les cellules T répondeuses elles-mêmes joue également un rôle critique dans le développement des TH1. D'autres cytokines qui peuvent induire cette voie de différenciation comprennent les interférons de type I. Les facteurs de transcription qui sont impliqués dans la différenciation TH1 sont T-bet (induit par l'IFN- γ) et Stat4 (induit par l'IL-12).



Les cellules TH2 sont induites par l'IL-4, qui peut être produite par les lymphocytes T eux-mêmes en absence d'IL-12 ou par d'autres cellules comme les mastocytes. Les facteurs de transcription qui sont impliqués dans la différenciation TH2 sont GATA-3 (induit peut-être par des signaux provenant du récepteur de la cellule T) et Stat6 (induit par l'IL-4).





Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs

Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ se différencient en lymphocytes effecteurs répondant à l'antigène en produisant des molécules de surface et des cytokines dont la fonction est principalement d'activer les macrophages et les lymphocytes B.

Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ peuvent se différencier en sous-populations de cellules effectrices qui produisent différents groupes de cytokines assumant des fonctions variées.

Les cellules TH1 stimulent l'ingestion et la lyse des microbes par les phagocytes, un processus essentiel de l'immunité cellulaire.

La cytokine la plus importante produite par les lymphocytes TH1 est l'interféron- γ (IFN- γ), appelé ainsi car il a été découvert grâce à son activité inhibitrice (ou interférant avec) sur l'infection virale.