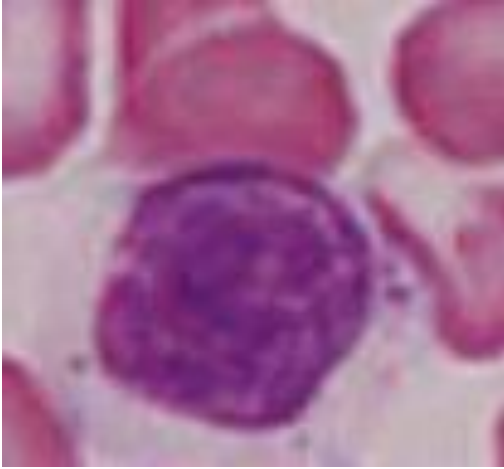


Cellules de l'immunité adaptative

Lymphocyte T

1. Morphologie



- 70-80% des lymphocytes
- cellules ovoïdes, nucléés, d'environ 7 μm de diamètre
- un rapport nucléocytoplasmique élevé



2. Marqueurs de surface

A. Complexe TCR/CD3

Le Module de reconnaissance : TCR (T Cell Receptor)

- Deux types de récepteurs d'antigènes TCR1 ($\text{TCR}\gamma\delta$) et TCR2 ($\text{TCR}\alpha\beta$)
- **Structure:** glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines, composé de deux sous-unités hétéro-dimère $\alpha\beta$ (ou $\gamma\delta$)
- **Rôle:** Reconnaissance du peptide antigénique en association du CMH

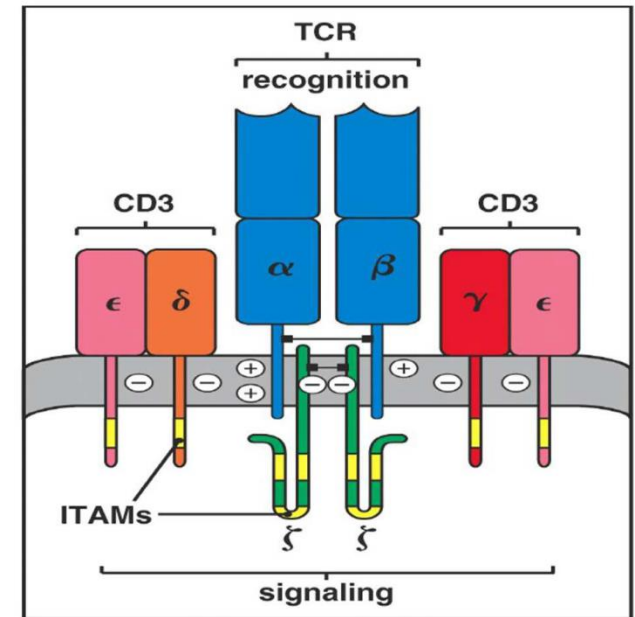


Figure 6-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- ✓ Le lymphocyte T reconnaît via son TCR des peptides antigéniques présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- ✓ Le TCR possède une courte queue intra-cytoplasmique incapable de transmettre le signal antigénique

Le module de transduction du signal CD3

- **Structure:** complexe multi-protéique fait de glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines (CD3 δ ; CD3 γ ; et 2CD3 ϵ), associée à un homo-dimère $\zeta\zeta$ (ou hétéro-dimère $\zeta\eta$)
- **Rôle:** Transduction du signal de reconnaissance peptidique à l'intérieur de la cellule

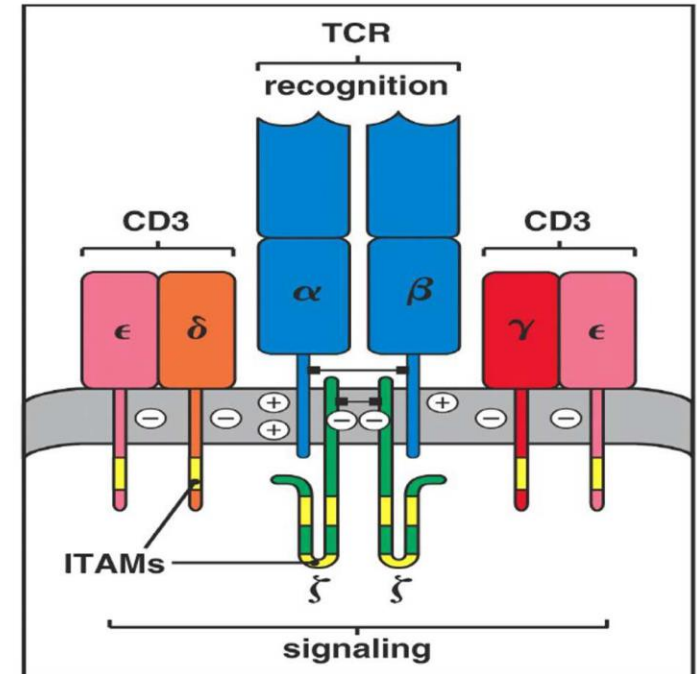


Figure 6-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

✓ Les protéines du CD3 possèdent dans leur partie intracytoplasmique des motifs ITAM (Immuno-receptor Tyrosine Activation Motif) responsables de la transduction de signal activateur .

B. Corécepteur CD4 et CD8

CD4

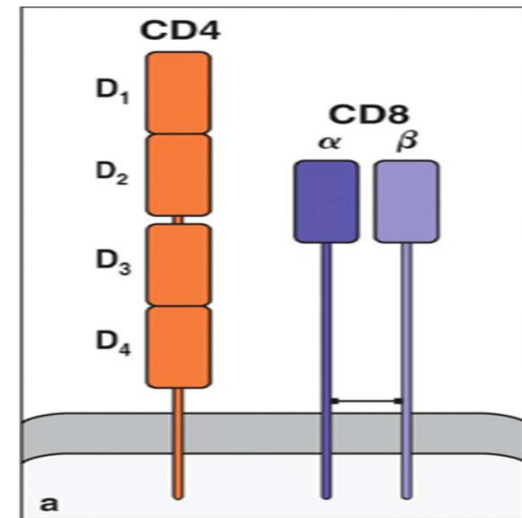
- marqueur des lymphocytes T helper
- **Structure:** glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines
- **Rôle:** Liaison spécifique au CMH de classe II

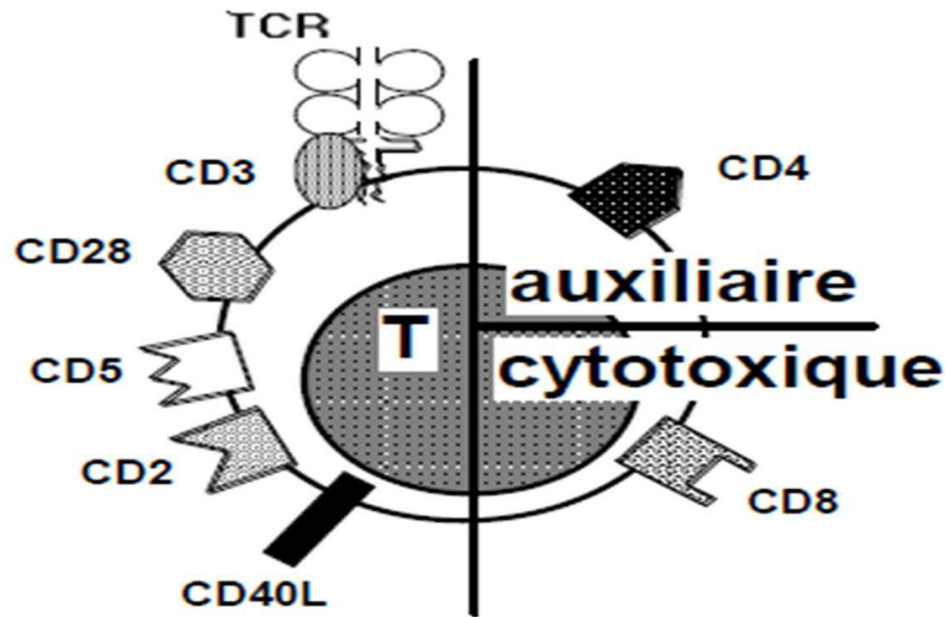
CD8

- marqueur des lymphocytes T cytotoxiques (CTL)
- **Structure:** Hétéro-dimère de glycoprotéines $\alpha\beta$ appartenant à la superfamille des immunoglobulines
- **Rôle:** Liaison spécifique au CMH de classe I

Les molécules CD4 et CD8 stabilisent l'interaction CMH/TCR en interagissant avec une partie faiblement polymorphe du CMH et participent à la signalisation intracellulaire en recrutant des kinases de type lck. .

- Ils augmentent jusqu'à 100 fois l'affinité globale de l'interaction entre le TCR et le complexe peptide peptide-CMH.





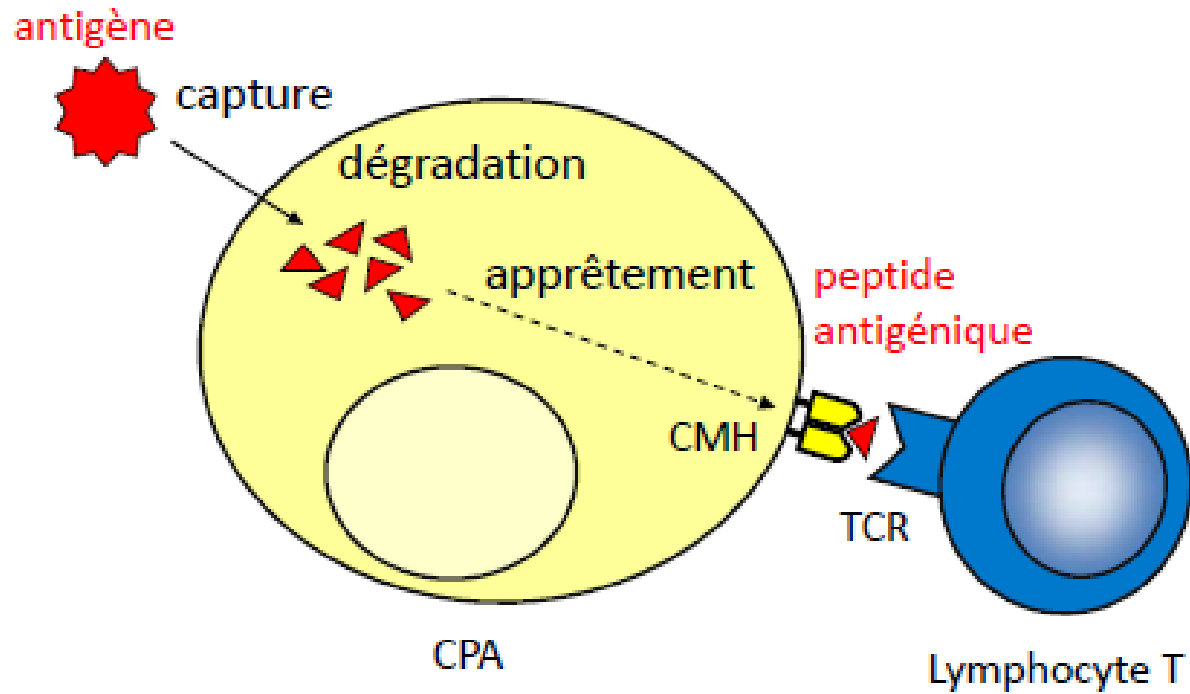
*Principaux marqueurs membranaires
des lymphocytes T.*

Le lymphocyte T peut exprimé entre autres marqueurs comme:

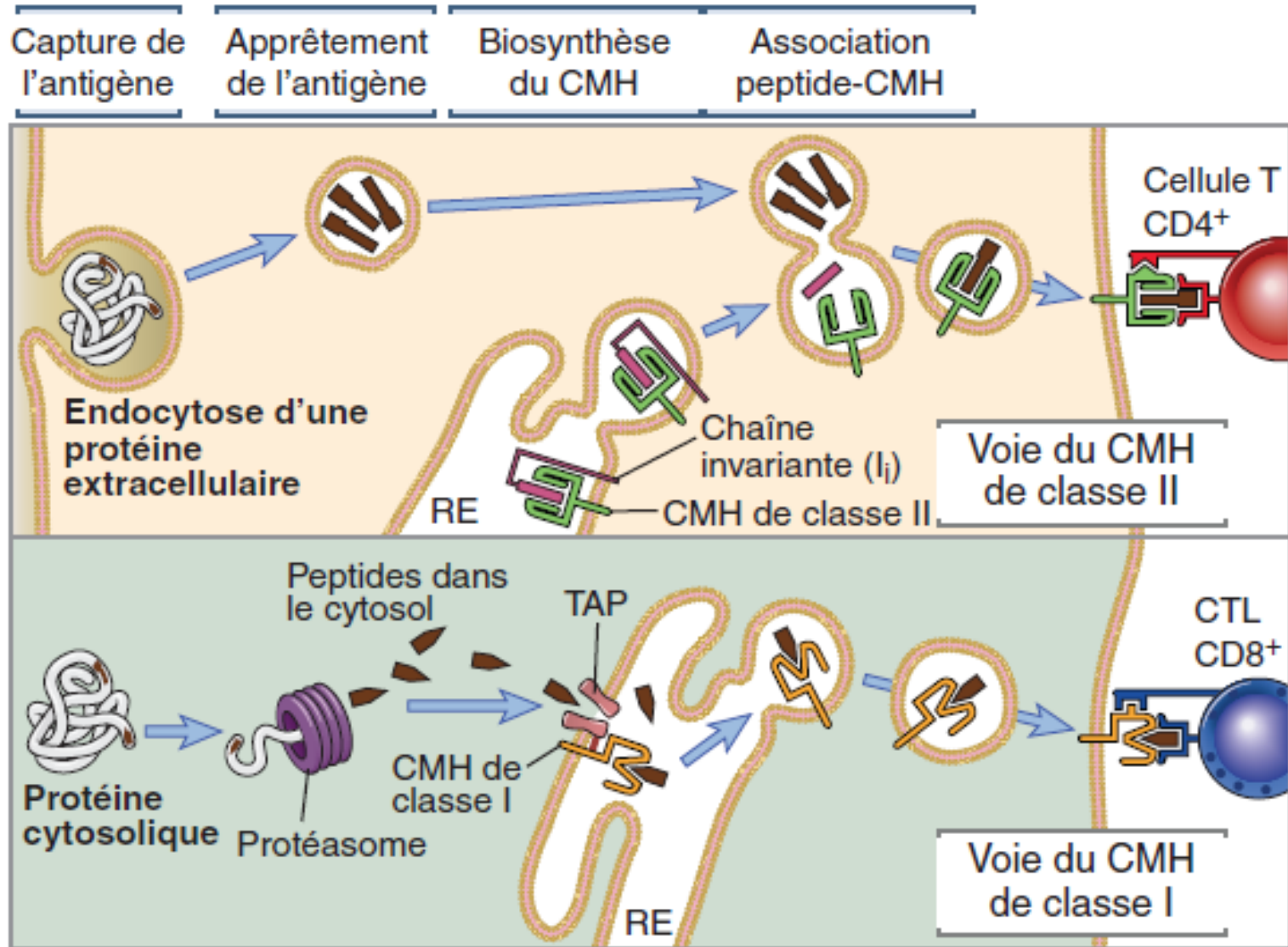
- ✓ des molécules de costimulation: CD28, CD40L
- ✓ des marqueurs d'activation: CMH classe II, CD25

4. Activation

1. Apprêtement de l'antigène :

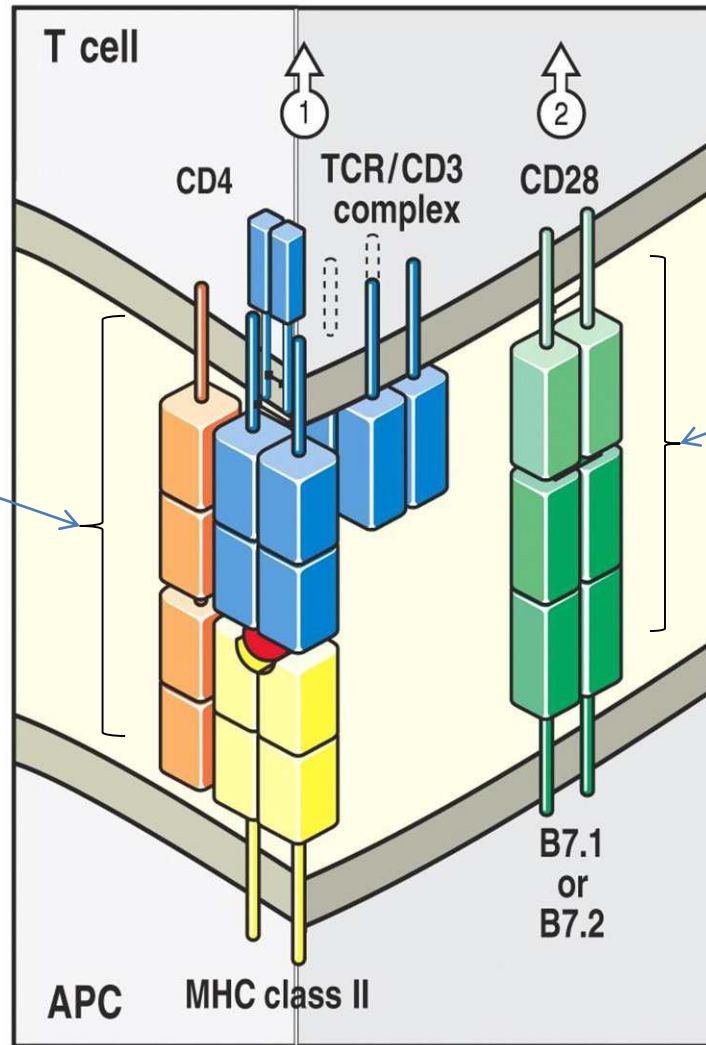


2. Présentation antigénique



Voies d'apprêtement intracellulaire des antigènes protéiques

3. Activation



Signal 1 de reconnaissance

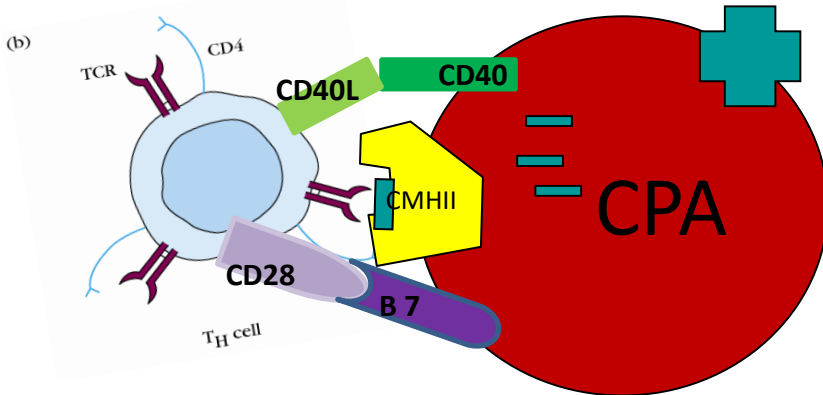
Signal 2 de costimulation

Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'association des deux signaux est indispensable a l'activation du lymphocyte T

1-Induction des réponses immunes Th

Signal 2: Costimulation B7/ CD28



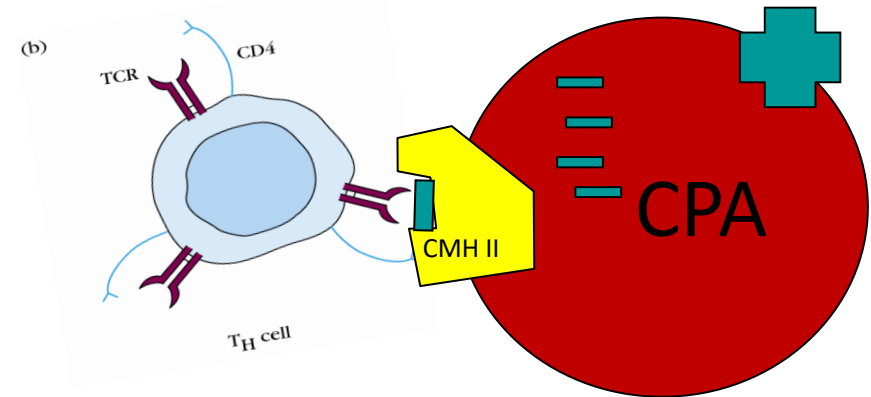
Costimulation B7 /CD28

- Potentialiser l'interaction CPA/ CD4
- Activation du LTCD4 LT CD4 effecteur = Sécrétion de cytokines et régulation de la réponse immunitaire.

Interaction CD40-CD40L:

- Maintenir l'état activé de la CPA.
- Augmentation de la costimulation.
- Augmentation de la différenciation du LTCD4 naif en LT CD4+ effecteur.

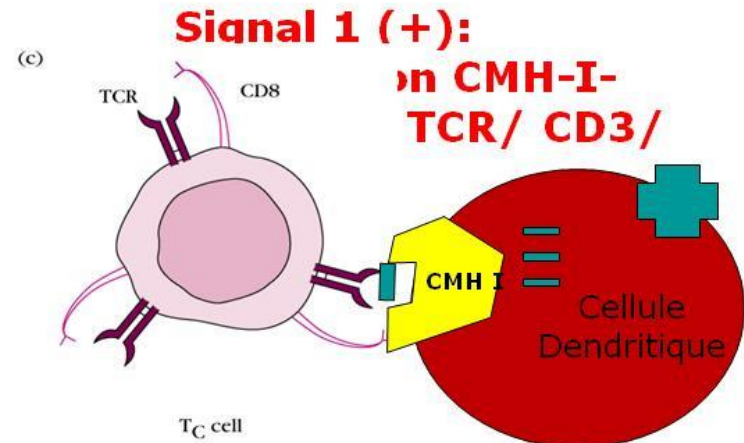
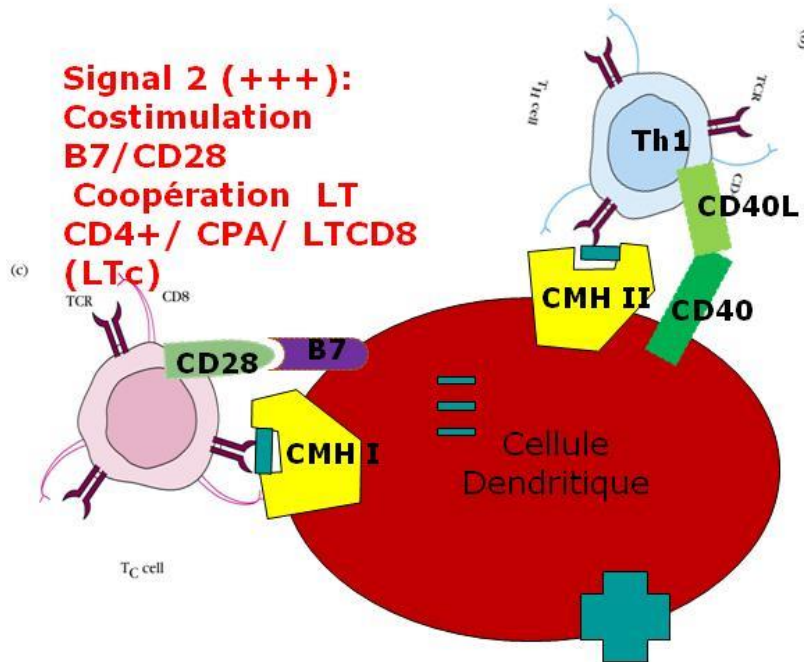
Signal 1: Interaction CMH II- Peptide/TCR/CD3/CD4



Mise en place d'un programme génétique induisant:

- Expression du CD28 du LT CD4 qui interagit avec le B7 de la CPA.
- Expression de CD40L du LTCD4 qui interagit avec le CD40 de la CPA.

2-Induction des réponses immunes TC



**1. CD4+ (Th1)
Sécrètent de l'IL-2**

2. Costimulation du LT8:

- Expression du B7 par la CPA qui interagit avec le CD28 du LTCD8.
- LTCD8 naif en LTCD8+ effecteur (LTc) = Sécrétion de granzyme, perforine et cytokines.

➤ Expression du CD28 par le LTCD8+.

➤ Expression du récepteur de l'IL2 par le TCD8+.

4. Prolifération et différenciation

La différenciation du lymphocyte T activé donne naissance à des sous populations lymphocytaires différentes

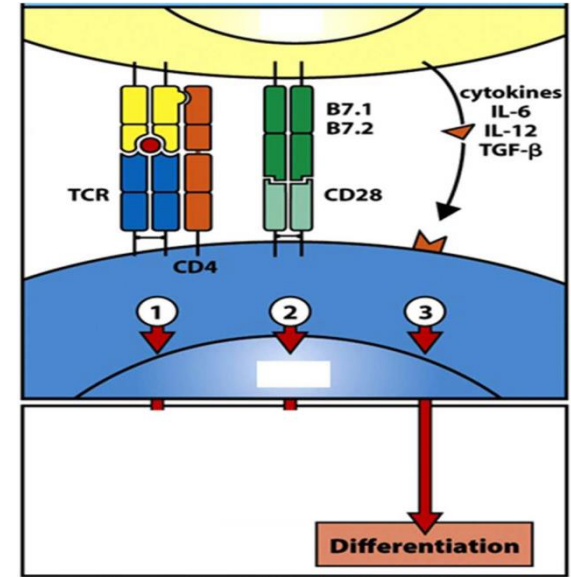


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

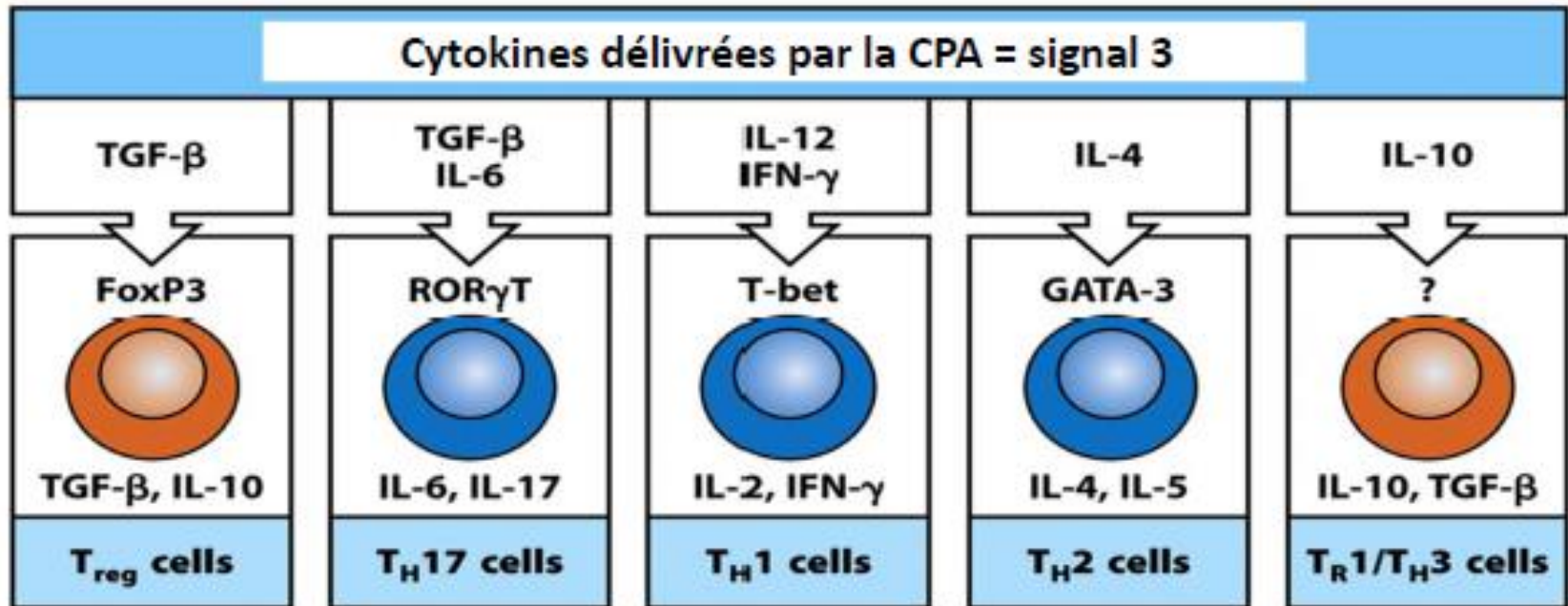
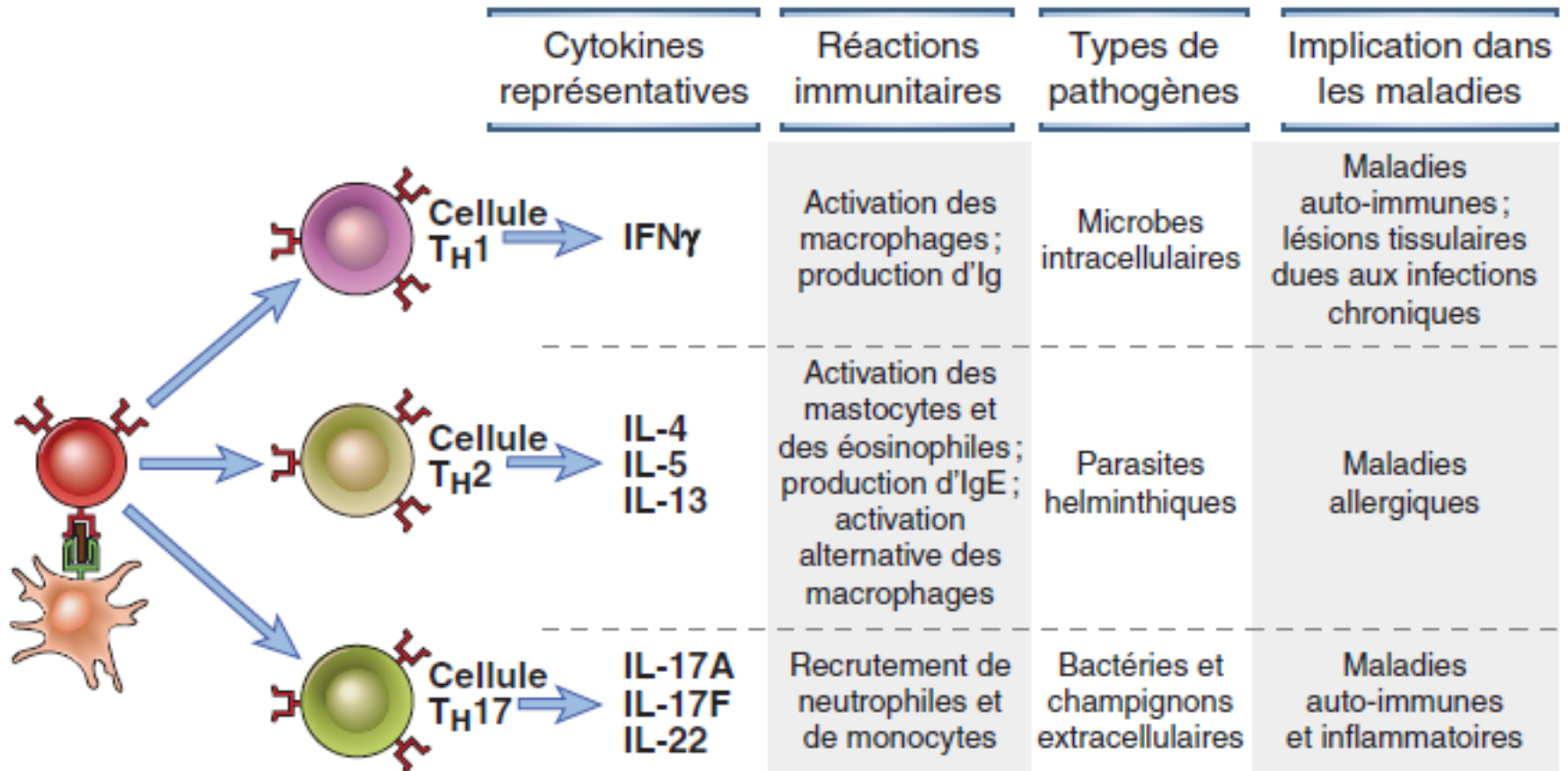
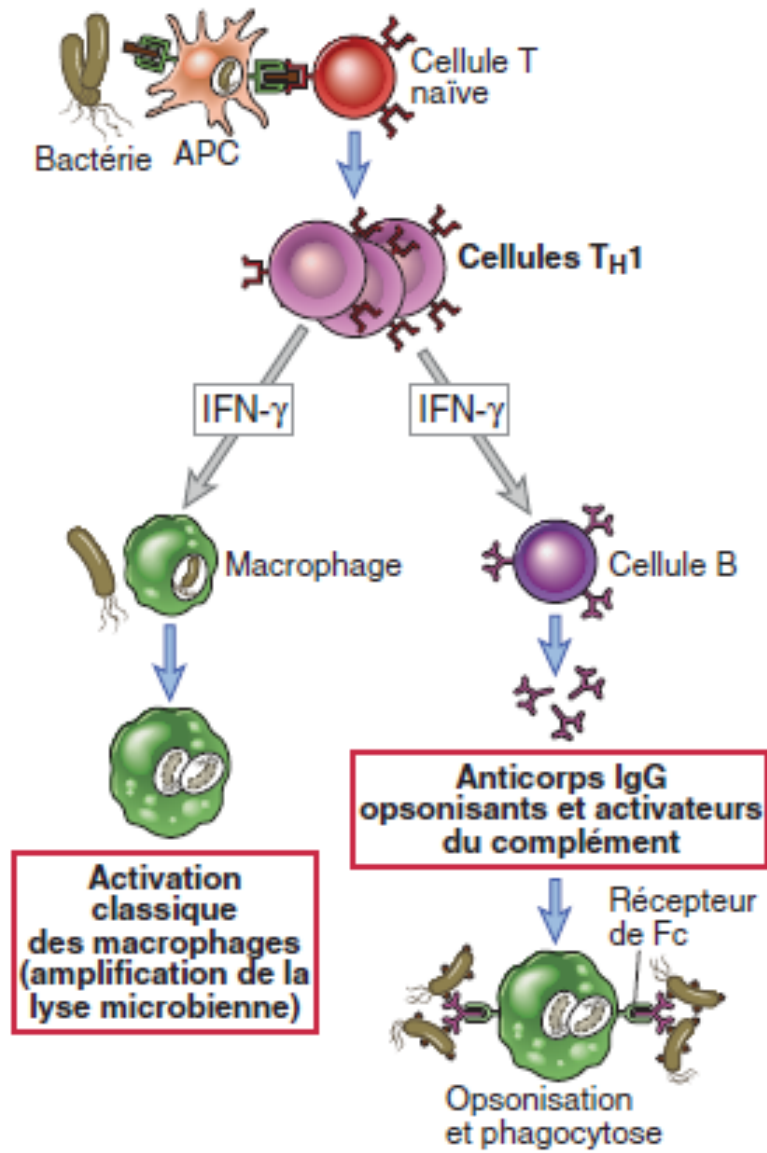


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

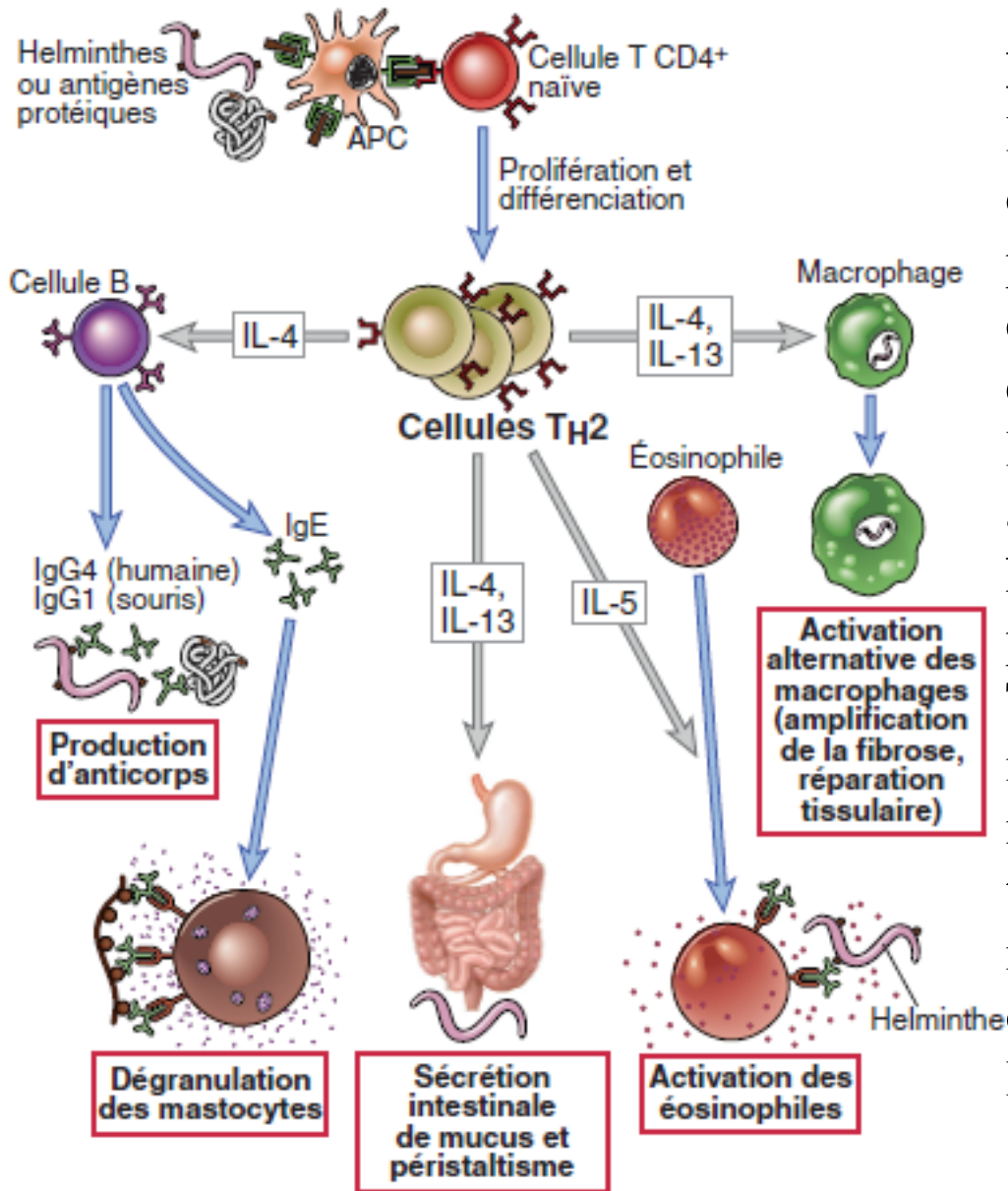
5. Fonction des lymphocytes T helper



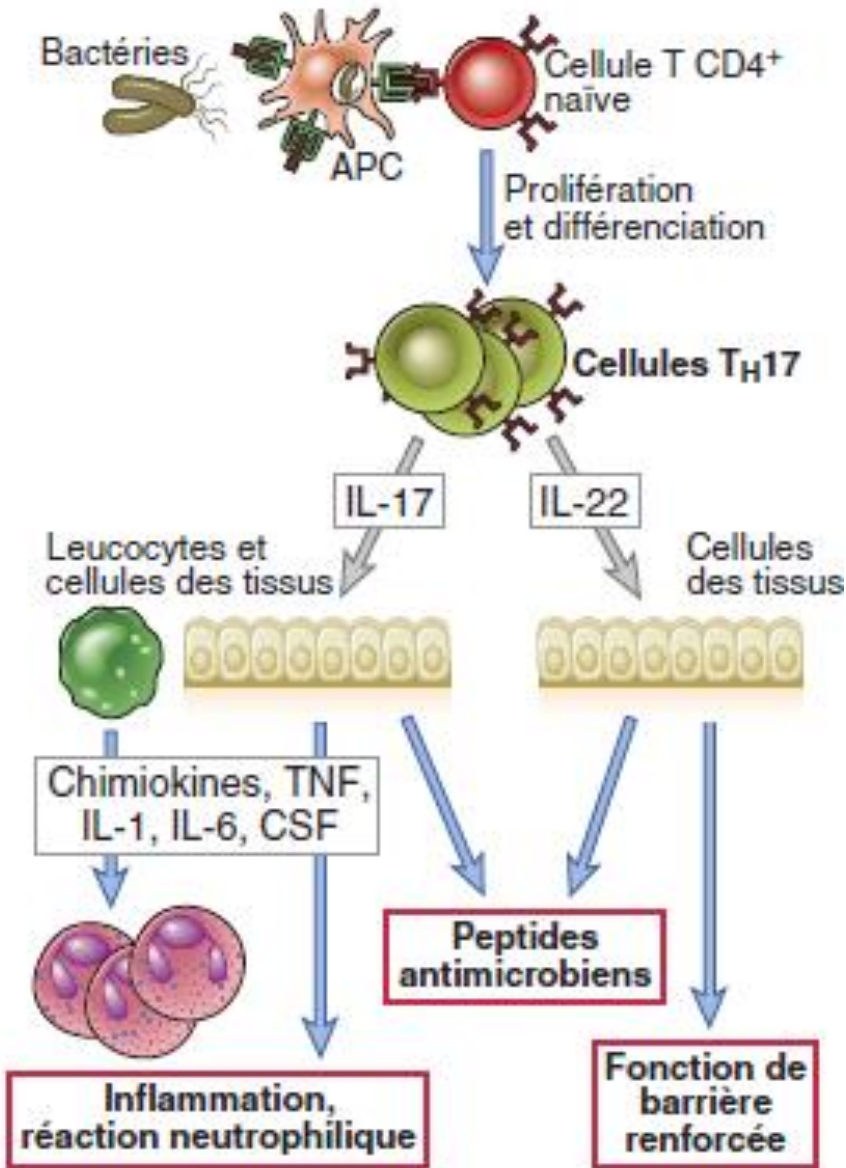
Caractéristiques des sous-populations de lymphocytes T auxiliaires CD4+.



Fonctions des cellules TH1: Les lymphocytes TH1 produisent une cytokine, l'interféron γ (IFN- γ), qui active les phagocytes pour qu'ils détruisent les microbes ingérés (voie classique de l'activation des macrophages) et stimule la production d'anticorps qui favorisent l'ingestion des microbes par les phagocytes. Le rôle des cellules TH1 dans les réponses humorales est mieux documenté chez la souris que chez l'homme.

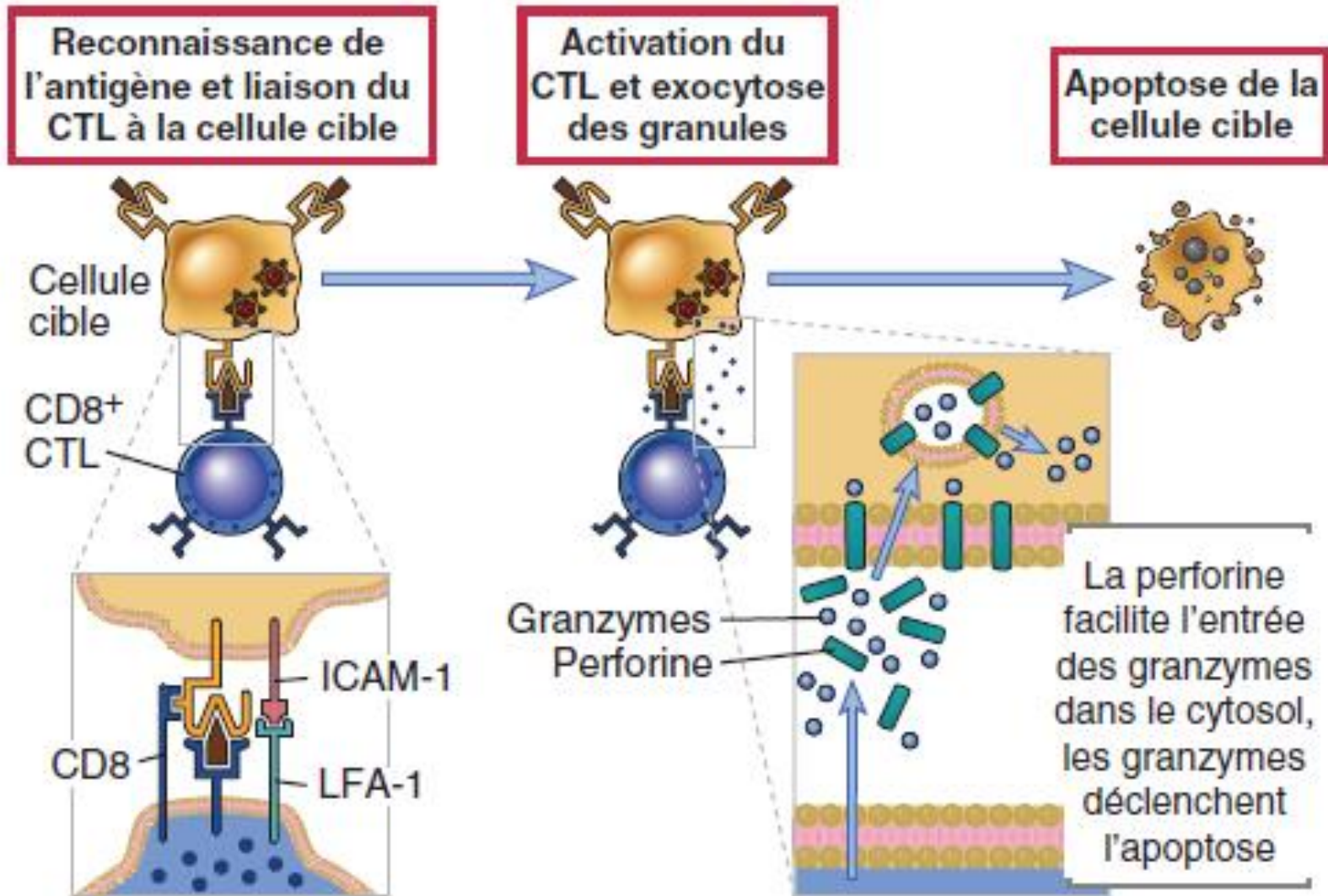


Fonctions des cellules TH2. Les lymphocytes TH2 produisent la cytokine IL-4, qui stimule la production d'anticorps IgE, et la cytokine IL-5, qui active les éosinophiles. Les IgE participent à l'activation des mastocytes par des antigènes protéiques et recouvrent les helminthes pour qu'ils soient détruits par les éosinophiles. Les cellules TH2 stimulent la production d'autres isotopes 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.



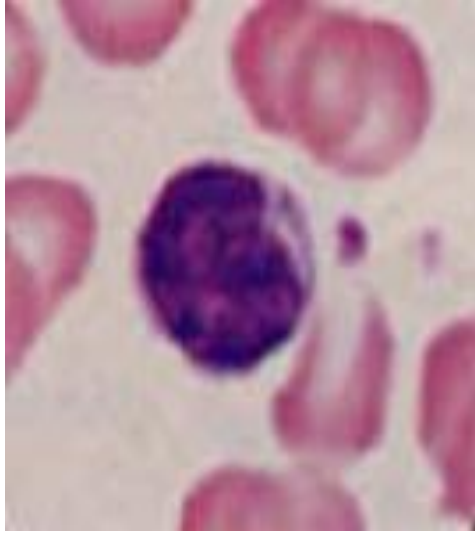
Fonctions des cellules TH17. Les cellules TH17 produisent les cytokines IL-17, qui induisent la production de chimiokines et d'autres cytokines par diverses cellules ; celles-ci recrutent des neutrophiles (et des monocytes non représentés) dans le site de l'inflammation. Certaines des cytokines produites par les cellules TH17, notamment l'IL-22, interviennent pour maintenir les fonctions des barrières épithéliales dans le tractus intestinal et d'autres tissus.

4. Fonctions des lymphocytes T cytotoxiques



Mécanismes par lesquels les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ (CTL) tuent des cellules infectées.

Lymphocyte B



- Taille : 7-12 μm
- Récepteur à l'antigène: **BCR**
- Marqueurs membranaires: **CD19, CD20**
- 10-15% des lymphocytes sanguins

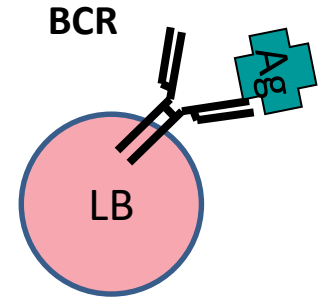
Fonctions immunitaires

- Présentation antigénique (CPA)
- Production d'anticorps après leur différenciation en **plasmocytes**.
- Mémoire immunitaire

Induction des réponses immunes B=immunité à médiation humorale

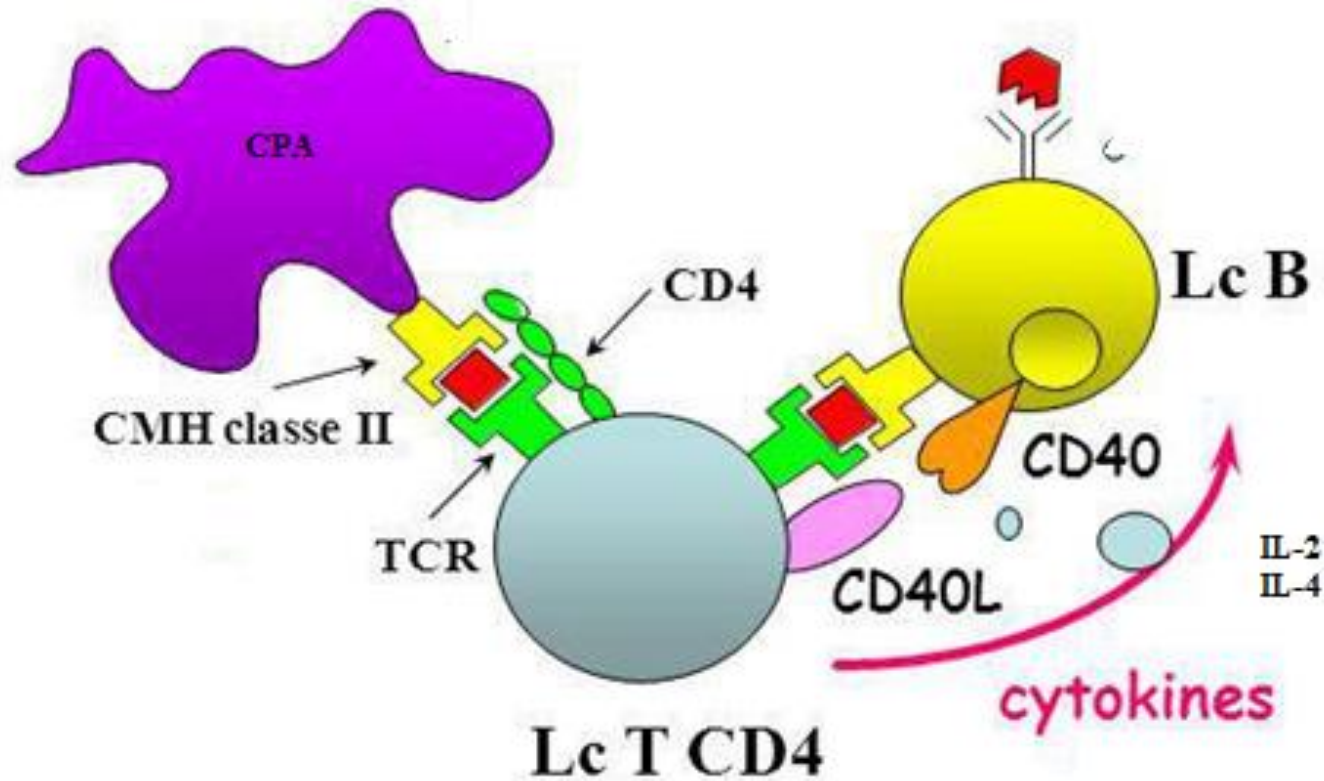
1- Réponse Thymo-indépendante

➤ Dans de rares cas, l'interaction d'une cellule B naïve avec son antigène permet la différenciation du lymphocyte B en **plasmocyte sécréteur d'immunoglobulines**



- Elle se produit avec des antigènes très répétés à la surface du pathogène ou des antigènes très puissants tels que le **LPS**.
- Elle résulte de l'interaction entre l'antigène et le **BCR** exprimé à la surface du **lymphocyte B** assisté par **CD19** et **CD21**.

2-Réponse Thymo-dépendante



Activation du LB par le TH2 activé (Interaction CD40L du TH2 activé avec le CD40 du LB)

- Différenciation des LB en plasmocytes produisant les Ac.
- Déclenchement de la commutation de classe .

Cellules à l'interface entre les deux types d'immunité

Lymphocytes T gamma delta (LT $\gamma\delta$)

- Ce sont des cellules qui expriment le CD2 et le CD3 mais leur récepteur spécifique d'antigène est constitué d'une chaîne gamma et d'une chaîne delta (TCR $\gamma\delta$).
- Les lymphocytes **T $\gamma\delta$** n'ont pas besoin que l'antigène leur soit présenté par les molécules du **CMH** afin de le reconnaître.
- Ces lymphocytes T reconnaissant une très grande variété d'antigènes (peptidique, lipidique, glyco-lipidique, étranger ou du Soi, ...).
- Des lymphocytes **T $\gamma\delta$** mémoires, capables de se réactiver ultérieurement en cas de nouveau contact avec l'antigène, sont générés.

Rôles effecteurs des lymphocytes $T\gamma\delta$

Participation à la réponse immunitaire innée

- Les **lymphocytes $T\gamma\delta$** jouent le rôle de première barrière de défense dans l'immunité anti-infectieuse, grâce à leur localisation dans les épithelia qui entraîne une activation rapide lorsqu'un pathogène entre dans l'organisme.
- Ils sont attirés sur les sites inflammatoires où ils produisent des cytokines favorisant l'inflammation.
- Les lymphocytes $T\gamma\delta$ expriment des TLR et des récepteurs semblables à ceux des cellules NK, ce qui les rend proches des cellules de l'immunité innée.

Cytotoxicité des lymphocytes T $\gamma\delta$

□ Les lymphocytes T $\gamma\delta$ ont également une fonction **cytotoxique** qui leur confère un rôle important dans la lutte **anti-tumorale**. Celle-ci a lieu grâce à :

- la sécrétion de molécules lytiques : **perforine** et **granzyme** et qui induisent la mort des cellules cibles (processus similaire à celui mis en œuvre par les NK et les lymphocytes LTC).
- l'expression de **protéines** comme TNF- α , TRAIL, FasL qui déclenchent **l'apoptose** des cellules cibles.
- la sécrétion de **granulysines** et de **cathélicidines** qui jouent un rôle **antiviral** et **antibactérien**

Lymphocytes NKT

- ❑ Les lymphocytes NKT représentent un groupe hétérogène de lymphocytes T. Comme leur nom l'indique ils possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T (notamment un TCR et la présence de CD3) mais également aux lymphocytes NK (expression des molécules CD56 et CD16).
- ❑ Elles dérivent de thymocytes au niveau du thymus, où elle acquiert son TCR α - β , ainsi que le CD3 lors de l'ontogénie des LT, mais se distingue du LT α - β car elle ne présente ni CD4, ni CD8.

- ❑ Le TCR présenté par les cellules NKT est caractéristique dans le sens où il reconnaît les lipides et les glycolipides (**glycosphingolipides** d'origine bactérienne) présentés par des molécules structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH, les CD1d qui sont également invariant.
- ❑ Le récepteur **NKR**, correspondant au marqueur membranaire **CD161** dans le système de nomenclature internationale, est appelé **NK1.1** chez la **souris** et **NKR P-1** chez **l'homme**.

Spécificité

- ❑ NKT reconnaît des glycolipides grâce au CD1d
- ❑ Les molécules CD1 sont apparentées aux molécules de classe 1. Elles sont divisées:
 - groupe 1 qui comprend entre autre les CD1 a, b et c
 - groupe 2 qui comprend principalement CD1d
- ❑ Chez l'homme il y a 5 molécules CD1 qui peuvent présenter un antigène.

Étapes de l'activation des NKT

- ❑ Présentation de l'antigène par APC via le CD1d.
- ❑ Co-stimulations via 2 autres récepteurs.
 - CD28 qui se fixe à B7 de l'APC
 - CD40L qui se fixe à CD40 de l'APC
- ❑ La stimulation de CD1d et de CD28 active la production d'IL-4 et d'IFN- γ .
- ❑ La stimulation de CD40 va activer la production d'IL-12 par l'APC, qui va stimuler l'IL-12 R du NKT et ainsi augmenter la production d'IL-4 et d'IFN- γ .
- ❑ De plus, le relargage d'IL-12 active aussi les cellules NK qui vont-elles aussi produire du IFN- γ .

- ❑ Le **NKT** peut activer des **APC** par production **d'IL-12** et d'**IFN- γ** .
- ❑ Il y a activation de **LT4** par production **d'IL4, 10, 13,** de **TGF- β** , et **d'IFN- γ** .
- ❑ Les NKT peuvent aussi activer les LB, les NK, les macrophages et les granulocytes.
- ❑ Enfin le NKT peut aussi attaquer directement les cellules cibles.

- ❑ Dans un contexte d'infection virale, les NKT boostent la réponse des lymphocytes CD8.
- ❑ Les NKT dans les organes lymphoïdes promouvoient la réponse adaptative, alors que dans les tissus les NKT jouent un rôle d'immunité inné pour éviter la prolifération de l'infection en attendant une réponse spécifique.