

LA DEFENSE ANTI-VIRALE – LA LYMPHOCYTOTOXICITÉ

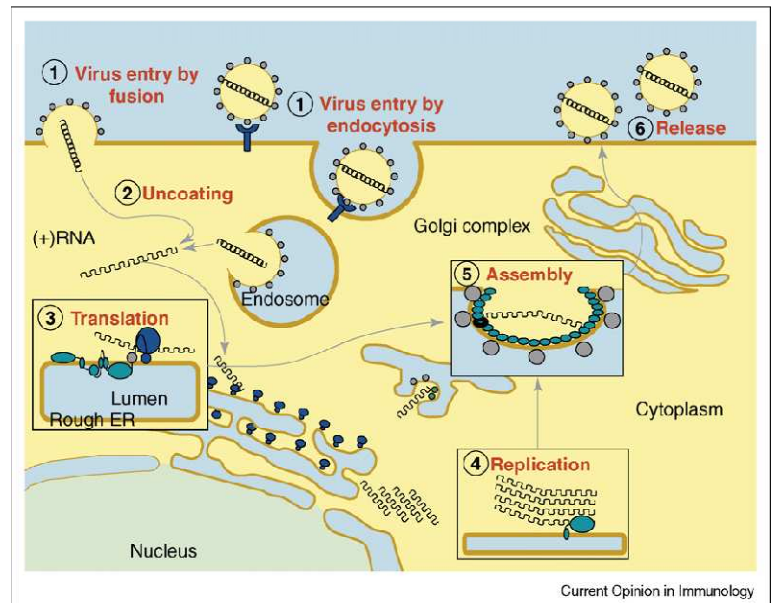
I) Rappels sur les virus

✿ 2 voies d'entrée :

- Fusion
- Endocytose

✿ Cycle de réplication :

- Entrée
- Décapsidation
- Traduction
- Réplication
- Assemblage
- Exocytose



II) La lymphocytotoxicité CD8+

✿ Nécessite une **immunisation préalable**

✿ TCR doit reconnaître :

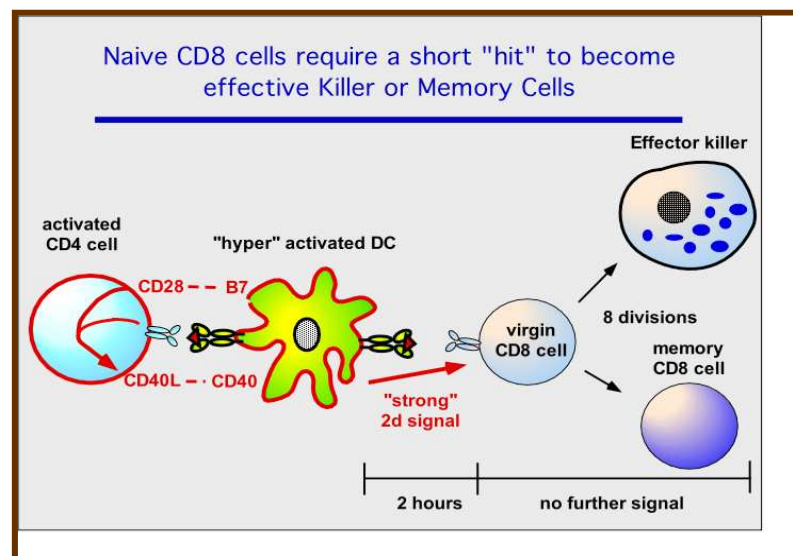
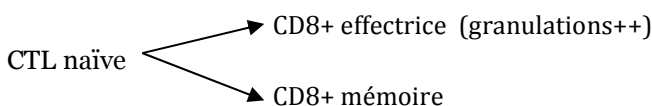
- Ag spécifique
- HLA I

1. La différenciation en CD8+

✿ Pour qu'une cellule CD8 naïve se différencie il faut :

- **1^{er} signal** (reconnaissance peptide antigénique)
 - **Fort 2^{ème} signal** (CPA +++)
 - Apport important **IL-2**
- ⇒ Signal de maturation et qu'acquisition CTL doit être hyperactivé

✿ En 8 divisions :



2. Molécules effectrices des CTL

✿ CTL sécrètent des cytokines solubles

- **IFN γ**
 - **TNF β**
- ⇒ *Effets toxiques sur cellules infectées par des virus*

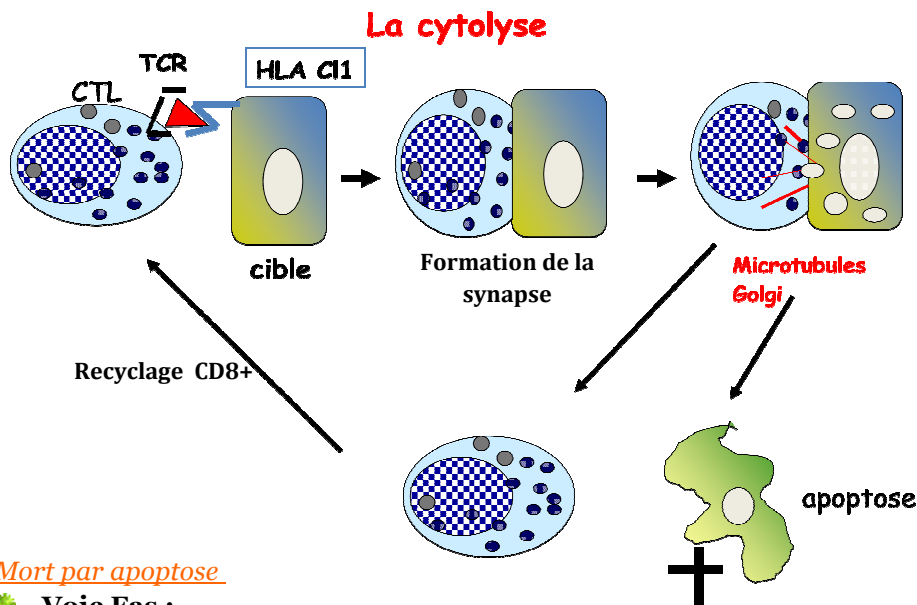
✿ CTL capables de produire **Perforine** et **Granzyme**

- ⇒ *Cytotoxines de contact*

✿ CTL expriment à leur surface le **ligand de Fas**

- ⇒ *Effet pro-apoptotique*

3. Mécanisme



Mort par apoptose

✱ Voie Fas :

- Expression de Fas sur la cellule cible
- Expression ligand de Fas sur CTL
- ⇒ Apoptose

✱ Granzyme :

- Sécrétion de granzyme B par la cellule CD8+
- Activité caspase du granzyme
- ⇒ Apoptose

Mort par osmose

- ✱ **Granzyme B** ne parvient pas à tuer la cellule infectée
- ✱ **Perforine** prend le relais
- ⇒ Mort osmotique + inflammation

4. Le protéasome = "Hachoir à protéines"

Physiologiquement

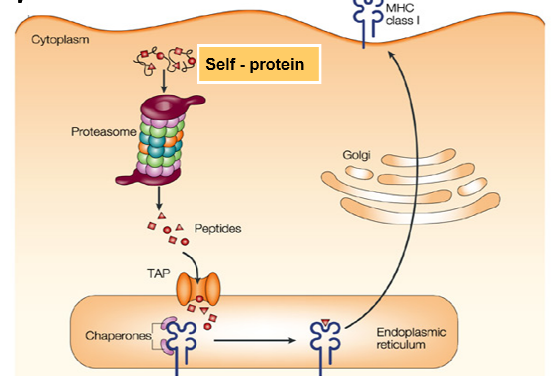
- ✱ Protéine de l'organisme $\xrightarrow{\text{Protéasome}}$ Peptides, aa
- ✱ Pompes (TAP) refluent aa dans le RE
- ✱ Expression HLA I + peptide du Soi
- ⇒ **Toléré , CTL ne tue pas la cellule**

Cellule infectée par un virus

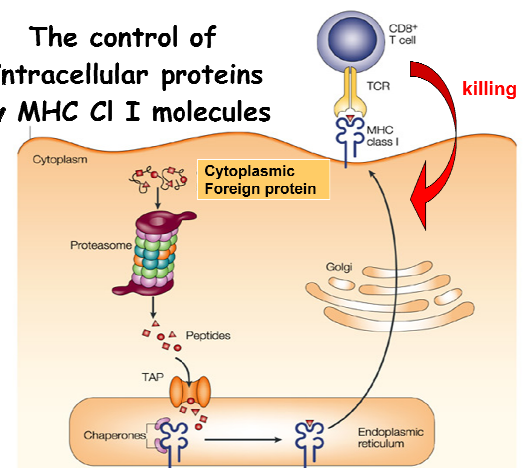
- ✱ Protéine du virus \longrightarrow Peptides, aa viraux
- ✱ Pompes TAP
- ✱ **Dans RE** : molécules HLA I se chargent en peptides viraux
- ✱ Expression de HLA I + peptide viral à la surface cellulaire
- ✱ **CTL CD8+ reconnaît via le TCR le peptide viral et HLA I**
- ⇒ **CTL tue la cellule infectée**

NB : action du protéasome \nearrow quand infection virale (IFN +++°)

The control of intracellular proteins by MHC class I molecules

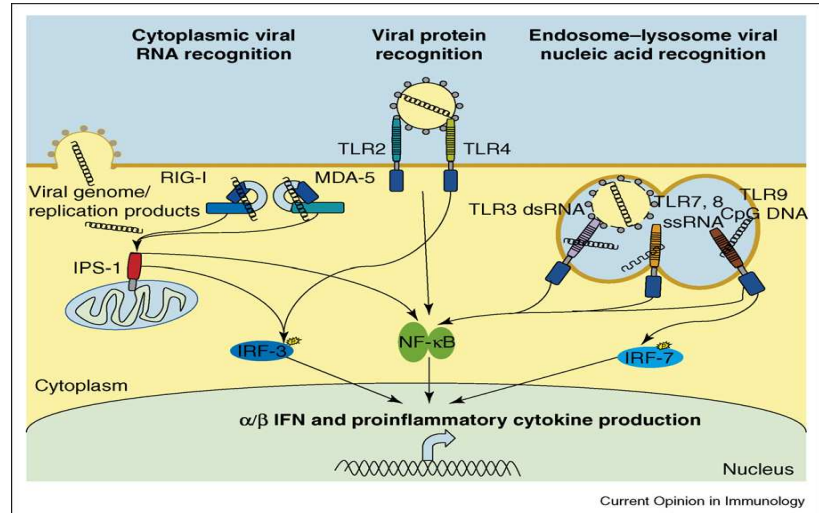


The control of intracellular proteins by MHC class I molecules



5. Les Toll like receptors (TLR)

- Permettent au système immunitaire de mettre en place une barrière contre l'infection virale
 - Ils reconnaissent un motif infectieux (bactérien ou viral) et activent la cellule dendritique
 - Le facteur de transcription **NF- κ B** déclenche l'inflammation → **immunité innée**
 - Ceci permet de mettre en place la réponse immunitaire en attendant que le système CD8+ s'active → **immunité acquise**
- ⇒ **TLR = interface entre immunité innée et immunité acquise**



III) La lymphocytotoxicité NK

1. Généralités

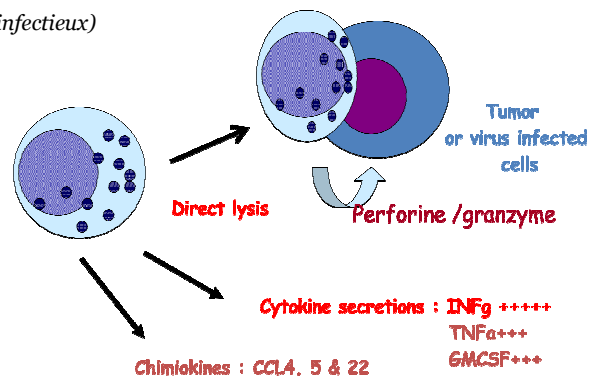
- Ne nécessite **pas d'immunisation préalable** +++
- Cellules granuleuses à l'état basal et qui sont capables de tuer naturellement :
 - TCR –
 - CD3 ξ +

2. Médiateurs

- Perforine – Granzyme**
- Sécrétion de cytokines :**
 - IFN γ
 - TNF α
 - GM-CSF
- Sécrétion de chimiokines :**
 - CCL 4, 5 et 22 (contribution à l'afflux cellulaire au niveau du foyer infectieux)

3. Mécanisme

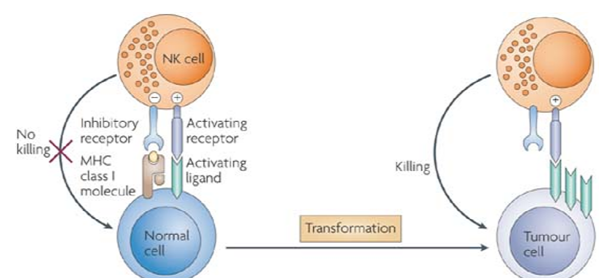
- Lyse directe par système perforine-granzyme
- Cytokines
- Chimiokines



4. Phénomène du "Soi manquant"

- Cytotoxicité des NK est déclenchée par le **Soi manquant**
- Certaines cellules cancéreuses (CC) ou cellules infectées par des virus parviennent à ne pas exprimer HLA I
 - ⇒ Par conséquent elles se protègent des CTL CD8+
- Mais NK reconnaissent cellules qui ne portent pas de HLA !!**
 - ⇒ Si cellules échappent aux CTL → elles n'échappent pas (en théorie) aux NK !!

Cytotoxicité des NK (anti virale ou anti-tumorale) déclenchée par le « soi manquant »



IV) Les différents récepteurs des cellules NK

1. Famille des KIRs

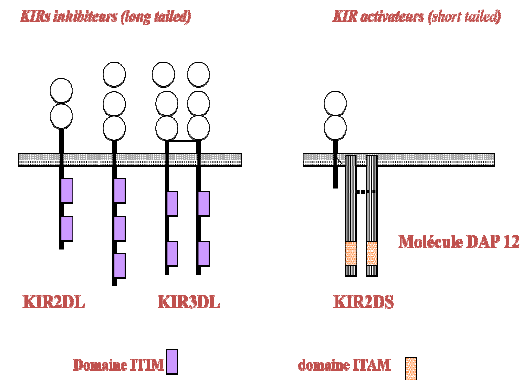
- ✱ Exprimés chez les primates
- **A la surface des NK humains ++**
- ✱ Monomères, homo et hétérodimères
- ✱ Ligands : **HLA I** (spécificité pour un sous type de HLA I)

KIRs inhibiteurs

- ✱ Sur chaîne ICr → motif **ITIM** (activateur de phosphatases SHP et SHIP)

KIRs activateurs

- ✱ Sur chaîne ICr → motif **ITAM** (activateur de kinases)
- ✱ Peut lier **DAP 12**



2. Famille des lectines de type II (Ly49) : on s'en fiche car pas chez l'homme

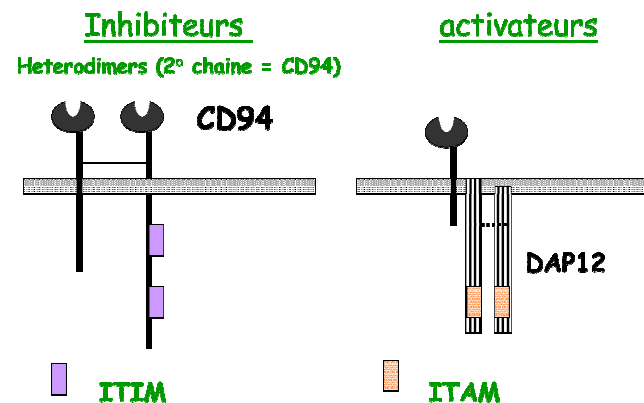
- ✱ Exprimés chez les rongeurs
- ✱ Ligands : **résidus sucrés des HLA I**
- ✱ Inhibiteurs / Activateurs

3. Famille des lectines de type C

- ✱ Exprimés chez les rongeurs et les primates :
- **A la surface des NK humains**
- ✱ Réagissent avec **résidus sucrés +/- aide de Ca^{2+}**
- ✱ Lient **HLA classiques**
- ✱ Leur caractéristique = leur domaine
- ✱ Gènes sur complexe NKC

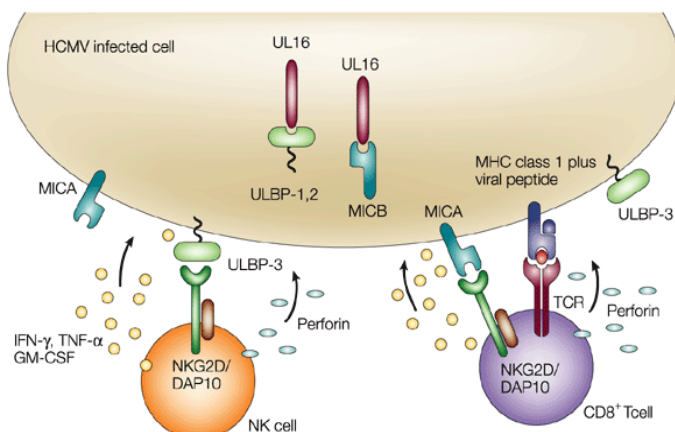
4. Famille des NKp : activateurs seulement

- ✱ **Spécifiques des NK**
- ✱ Ligands :
- **Hémagglutinine de l'influenza** pour NKp46 et NKp44
- NKp30 on sait pas !

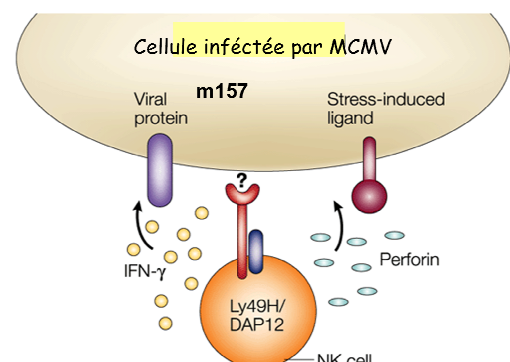


5. NKG2D et infection virale : pour contrarier les virus !!

- ✱ Rôle important quand infection par **CMV**
 - ✱ Récepteur activateur entraînant :
 - Sécrétion de cytokines par les NK
 - Potentialisation des CTL
- } Défense puissante ++

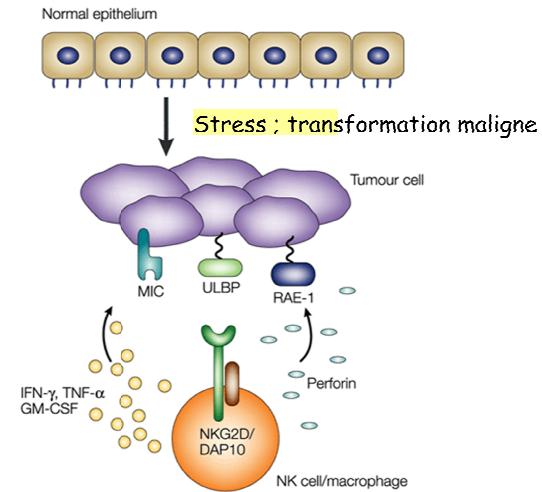


Ly49h : Un récepteur activateur qui renforce les défenses anti-CMV



6. Protéines de stress et NK

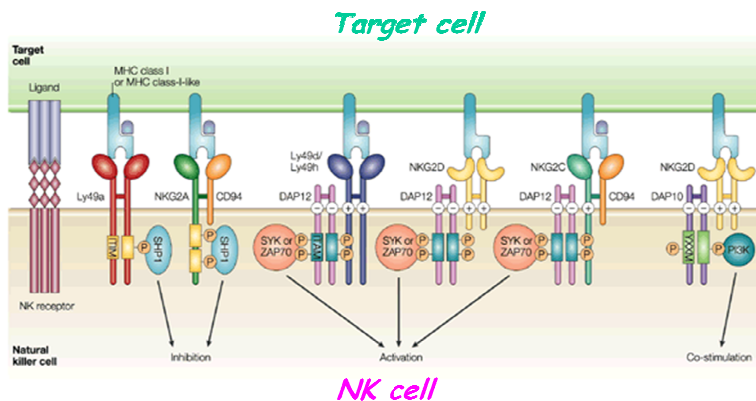
- Stress cellulaire se traduit par l'expression de protéines cellulaires
- NK avec **NKG2D/ DAP 10** reconnaît **ULBP**
 - ⇒ Activation → relargage de **protéines anti-stress**
 - IFN γ
 - TNF α
 - GM-CSF
 - Perforine
- Stress / transformation maligne ?



7. Conclusion

- A la surface des NK : **grande quantité de récepteurs** :
 - Pour la plupart : inhibiteurs ++
 - Mais aussi : activateurs + co-stimulateurs

NK cells express three types of receptors: activating, inhibitory and co-stimulatory receptors.



- Activités des NK = équilibre délicat !!

