

Concepts généraux de la Réponse Immunitaire et Ses implications dans l'immunosénescence

1) Immunité innée et adaptative

I. Innée (non spécifique) : ancestrale, dirigée contre des agresseurs (bactéries; virus) Elle repose sur les monocytes ; granulocytes (PNE ; PNB ; PNN) ; NK En connexion le complément.

I. Adaptative : dirigée contre un antigène de manière spécifique, se met en place plus tardivement dans la continuité de l'innée. Caractérisée par production d'AC spéf pour un Ag. (diversité 10^8 et Mémoire !)

Structure d'un AC :-2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères formant un HETERO TETRAMERE = IG fonctionnelle - 1 région variable BIVALENTE (symétrique) reconnaissant un Ag de manière spécifique et 1 région constante : FC .La spécificité est déterminée par l'enchaînement des AA capable de reconnaître un AG.

Classes d'IG : il existe plusieurs classes: M, E... ce qui diffère entre les deux classes est la fraction constante.

3 grandes questions se posent : 1- comment gère-t-on la spécificité ?

2-Gde diversité de reconnaissance (10^8 spécificité =capacité à reconnaître 10^8 Ag) ?

3- Mémoire immunitaire ? Vaccination ?

I. Cinétique des AC

Graphes présentant le titre des AC en fonction du temps lorsqu'on soumet un individu à un Ag

1^{er} contact (bactérie, virus) : **IgM** : Taux d'AC spécifique augmente rapidement jusqu'à un maximum puis diminue pour atteindre au bout de 2 semaine un niveau basal

IgG : apparaît plus tard, atteint un MAX en 10J puis le taux diminue pour atteindre un taux basal.

2^{er} contact avec le mm Ag : **IgM** : évolution du taux d'AC idem. Pas de mémoire donc même réponse que lors du 1^{ER} contact

IgG : Mémoire : son taux augmente rapidement de façon spectaculaire ; taux élevé puis atteint un taux plus élevé que taux basal. → base de la vaccination

II. Les cellules Hématopoïétiques

Origine commune : la moelle osseuse produit des cellules souches pluripotentes

Lignées : - MYELOIDE : plaq, granulocytes ; monocytes ; macrophages ; érythrocytes et cell dendritiques

- LYMPHOIDES : différenciées en 2 types de cellules : LT mature ds le thymus et les LB reste ds la MO puis elles rejoignent les follicules lymphoïdes II ER pour rencontrer ou pas l'Ag .

Fonction : LT joue un rôle dans la coopération LT-LB et le LB fabrique des AC

III. Origine de la diversité : le réarrangement des gènes des chaînes lourdes et légères

A° LIGNEE B

Comment gère-t-on la diversité des chaînes lourdes et légères ?

1) le réarrangement des chaînes lourdes

Génome : comporte une succession de gènes codant pour

- Région VARIABLE : 1 locus avec une série de gènes V(100) ; D(30) et J (peu)
- Région CONSTANT : gamma (IgG) et micro (IgM)

On génère la diversité par la recombinaison aléatoire d'un gène V avec un gène D et un gène J.

Etapes : 1- Réarrangement de gène V2-D4-J5 pex. L'excision de l'ADN nécessite des enzymes. La **recombinase est très importante !! elle met l'ADN sous forme circulaire pour l'exister, si il y a un déficit en cette enzyme le SI est incapable d'avoir une immunité acquise !**

2- Transcription (au cours de la différenciation du LB ds la MO) des domaines micro et delta et des domaines V2-D4-J5 en transcrit primaire.

3-Epissage pour donner des ARNm : V2-D4-J5 micro ou V2-D4-J5 delta

4- Translation : transcription en protéines : IgM et IgD (chaque chaîne lourde possédant la mm spécificité.)

Si les réarrangements st viables : « check point », le LB exprime à sa surface une chaîne lourde (issu du réarrangement) associée à une pseudo-chaîne légère : formation d'une Ig de surface (récepteur) capable de recevoir un signal émis par les cell stromales pour permettre la maturation des LB.

2) Le réarrangement des chaînes légères

Génome : comporte une succession de gènes codant pour

- Région VARIABLE : une série de gènes V(100) et J(5)
- Région CONSTANT : 1 seul gène Kappa ou lambda

Etapes : même modèle que précédemment.

Lors du réarrangement → formation d'un lymphocyte pro-pré B marqué CD45+

Lors de la transcription → formation d'un Lymphocyte « grand PréB2 » marqué CD45+, μ +

Lors de l'épissage → formation « petit pré B2 » marqué CD45+, μ +, L+ puis d'un LB mature.

3) Assemblages des chaînes lourdes et légères pour former un hétérotétramère Ig

CCL : La spécificité est conférée par les domaines variables des chaînes lourdes H Et L et par combinaison des 2 chaînes (assemblage). Génère 10^8 spécificité.

B° LIGNEE T

Les 2 chaînes alpha et bêta des TCR subissent le même type de réarrangement : d'abord Chaîne bêta. Si productif et présence de signaux alors suit le réarrangement de la chaîne alpha → formation du TCR

Rmq : Les LT st produit de façon aléatoire mais non pour rencontrer obligatoirement un Ag .En effet certains ne rencontreront jms d'Ag.

Les recombinaisons à l'origine des récepteurs TCR et BCR font intervenir des enzymes **RAG**. C'est une enzyme capitale pour l'Adaptative car permet de générer des LT et LB compétents → immunodéficience grave +++ si déficit.

IV- Récepteurs BCR

C'est un AC produit par la cellule B, il est ancré à la membrane grâce à un segment hydrophobe. En l'absence de ce segment l'anticorps devient soluble. Il se comporte comme un récepteur. Si l'Ag est reconnu, un signal Intracellulaire est généré par les molécules associées au BCR (mol CD 79a et CD 79b par exemple) par activation de tyrosine kinase.

Attention la reconnaissance de l'Ag par la cellule B ne suffit pas au déclenchement de la réponse immunitaire=il faut une COOPERATION entre plusieurs types de cellules.

11. COMMENT GÉNÉRER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE?

processus inflammatoire primaire → consiste à dé-granuler les basophiles, déclencher la vasodilatation, recruter les polynucléaires= c'est la réponse l innée. Dans le tissu épithélial, il y a donc des cellules qui sont soit capable de répondre en terme d'immunité inné soit capable d'en recruter. on a également des cellules dendritiques.

1 la cellule dendritique:

- ne reconnaît pas l'Ag de façon spécifique. Elle dors dans le tissu jusqu'à ce qu'elle soit en contact avec un pathogène. Si inflammation → déclenche RI
- à l'état quiescent, elle possède à sa surface un certain nombre de récepteur qui vont reconnaître des éléments globaux (ex lipo-polysaccharides, séquences d'ADN bactériens, facteur du complément...) permettant la reconnaissance soit du pathogène soit de l'Ag par le biais des facteurs du complément qui l'ont recouvert.
- reconnaissance du pathogène et des facteurs inflammatoire → la cellule D va phagocytter les pathogènes puis subir une série de modification lui permettant de devenir mature.
- la cellule mature a des dendritiques plus prononcées, exprime des gènes codant pour les HLA de classe II, exprime la molécule CD40, des cytokines... L'ensemble de ces paramètres permet à la cellule D de quitter le tissu pour circuler dans la lymphe et de présenter un peptide antigénique à sa surface mb.
- Migration vers les organes lymphatiques Ilr .

Elle a besoin d'un environnement adéquat qui « apprete les Ag » a acquérir la capacité de subir les facteurs chémoattractants !

2) organisation structurale d'un ganglion

Il est irrigué par le système lymphatique et le système circulatoire, il va donc recevoir des lymphocytes T et B qui vont constituer des zones T et B dépendantes.

-présentation par les cellules D de l'Ag → rencontre cellule T et son TCR → coopération LB via des chimiokines jouant un rôle capital pour que les cellules se rencontrent.

-la première rencontre peptide antigénique/ c T et B ne donne aucune réponse. Tant qu'il n'y a pas un second signal la cT ne répond pas voir tombe en anergie ou apoptose. Il faut un complément d'information pour déclencher la réponse immunitaire, celui ci est apporté par les co-récepteurs.

3) Que se passe-t-il après le premier signal?

La c T va exprimer une molécule qui va permettre de dialoguer avec la c D. Le LT exprime CD40L → CD40 de la cellule D (idem CD 28/80-86) → expansion clonale du L T dans la zone T du ganglion

De plus, la sécrétion de cytokines (IL 12, TNF, IL 10) par la c D va jouer un rôle important dans l'orientation dans la réponse immunitaire T. En effet, il y a plusieurs variétés de c T (T helper type 1, 2). On pourra alors avoir soit une réponse cytotoxique soit une réponse humorale.

La c T va transcrire un certains nombres de gènes et sécréter des cytokines mais va se mettre aussi à exprimer des molécules qui vont permettre de dialoguer avec la c D: exemple le couple OX40- OX40 L qui va introduire un nouveau langage entre les deux cellules → indispensable à la maturation !

La c T va alors sur-exprimer des gènes de survie (gène de la famille des BCL2). on génère alors des L T à longue vie spécifique de l'Ag= L mémoire

4) Activation des L B (dans le ganglion)

Le L B reconnaît un **Ag natif** qui n'a strictement rien avoir avec l'Ag reconnu par le T (très important). Il le reconnaît grâce à ses Ac solubles

On va avoir un dialogue entre c T et B grâce à des paires de molécules ainsi que des cytokines (CXCR7 – CXCL 13) sécrétées par le lymphocyte. Une fois le L B activé il y a expansion clonale.

V- Le « ménage à trois dans la zone T »

Le centre germinatif ou follicule IIr est responsable de l'expansion clonale des LB et des mutations (=diversification)

Les cellules D folliculaires s'occupent du tri des cellules B pour sélectionner des LB de haute affinité pour l'Ag (sinon apoptose du LB !) = sélection positive durant la **maturation d'affinité** (rares survivor !^^)

Ils deviennent alors LB mémoires et vont soit

- retourner faire des ptits tours de follicules pour augmenter leur affinité
- sortir du ganglion pour se transformer en plasmocyte et sécréter des AC

Le centre germinatif est composé :

- zone sombre (prolifération + diversification des LB)
- zone claire (sélection positive des LB par cellules D folliculaires)
- manteau (LB naïfs repoussés lors de la formation du centre germinatif)

La maturation d'affinité provient de l'hypermutation somatique dans les parties non constantes VDJ des chaînes lourdes des Ig.

La commutation isotypique consiste ensuite en la transposition de la partie constante C de la chaîne lourde ($\mu \rightarrow \alpha \delta \epsilon \gamma$ donc IgM → IgA IgD IgE IgG) tout cela grâce au LT en contact avec le LB.

(La partie du génome codant pour les régions variables des Ig subit des réarrangements génétiques DANS LA MOELLE OSSEUSE ! c'est pourquoi les LB naifs ne produisent que des IgM !)

exemple :

Allergie : si l'allergène rentre en contact avec LB/LT → centre germinatif → sécrétion Ig grâce CD40/CD40L → transformation LT en TH2 → Sécrétion IL-4 et IL-13 → provoque une commutation isotypique en IgE responsable des phénomènes allergiques.

Tous ces processus sont régis par des cytokines (souvent par paires pour éviter les erreurs)