

Activation de la cT par les CPA

I- Le second signal parmi les grands paradigmes de l'immunologie

Avant on pensait que la rencontre entre un Ag et son Rc spécifique situé sur un LT entraînait un signal qui était suffisant pour activer le LT. Dans les années 70 Cohn et Bretscher ont découvert qu'il fallait un second signal pour que l'activation des LT soit complète.

Théorie de Burnett : spécificité pré-établie

Les LT et les LB sont formés d'une collection de clones pré-formés. Quand un Ag rentre dans l'organisme, il va sélectionner le clone qui lui correspond le mieux et celui-ci va proliférer.

Une cellule T vierge est une cellule non activée, à l'état de repos.

1^{er} signal : cognitif de l'Ag (spécifique de celui que reconnaît le TCR)

La cellule dendritique (CD) capte un Ag puis présente au LT l'épitope antigénique qui lui correspond via une molécule HLA → activation = prolifération du LT vierge.

NB : Il faut que cette interaction se prolonge car l'affinité du Rc à l'Ag sur le LT est très faible (constante de dissociation très élevée) et ce qui est important c'est le nombre de contacts.

2nd signal : * non cognitif (vient compléter l'activation qq soit la spécificité) *** pluriel** (car il y a en fait plein de 2nd signaux).

Il est produit : soit par des **contacts cellulaires directs**, soit via des **facteurs solubles** (ex : IL1). Dans une inflammation normale : pas de production d'IL1, ce sont les contacts cR qui sont dominants.

Ce 2nd signal permet le contrôle de l'activation des LT qui va ainsi être adaptée au type d'agresseur et le LT va pouvoir suivre différentes directions pour adapter le type de réaction.

II- Second signal, pools de cellules T et aspects cinétiques de l'activation T

Pool des c T

Au niveau du thymus : prolifération des cellules souches → CT vierges qui vont migrer vers les OLII^R.

Dans les GG lymphatiques et la rate : 1^{er} contact ac l'Ag → activation et prolifération mais aussi APOPTOSE pour rétablir l'**homéostasie** (ramener les cellules T à un nombre acceptable car risque de cancérisation et de maladies auto-immunes).

Les cellules T restantes (= mémoires) prolifèrent à chaque nouveau recrutement mais subissent aussi une réduction apoptotique.

2 type de cellules T mémoires :

* **les centrales** : dans les GG lymphatiques car elles expriment CD62L (sélectine fixant les sucres).

* **les effectrices** : ayant quitté les GG, se trouvent au niveau du **site de l'inflammation** car elles expriment le CD29 (permettant leur fixation à l'endoth vasculaire inflammatoire).

Synergie entre les 1^{er} et 2nd signaux :

La $[Ca^{++}]$ et la pdc^o d'IL2 témoignent de l'activation des LT et augmentent proportionnellement en fonction de l'occupation du TCR mais l'activation démarre vraiment en présence de la molécule **CD28** (co-signal).

Aspects cinétiques de l'activation des cT CD4+

Lors d'une agression dans le tissu périphérique, la CD phagocyte l'Ag et l'exporte à sa mb avec la molécule HLA de type 2 → passage dans le système lymphatique puis dans la zone T dépendante du GG.

Il faut :

- plusieurs jours pour que la cellule dendritique arrive dans le GG
- plus de 20h pour la défloration d'une cellule T vierge et un 2nd signal est requis
- environ 30 min pour une cellule T mémoire et aucun 2nd signal n'est requis

Activation des cellules CD8+ : par la molécule HLA 1 d'1 CD ayant coopéré ac une cellule CD4+. Cette activation ne se fait qu'au feu des CD4+ puisqu'elle est dangereuse : permet la différenciation de la CD8 vierge en cellule tueuse effectrice.

III- Evènements cellulaires résultants de l'activation CD-CT, rôles du second signal

Une cellule T a plusieurs destins après avoir reçu le 1^{er} et le 2nd signal :

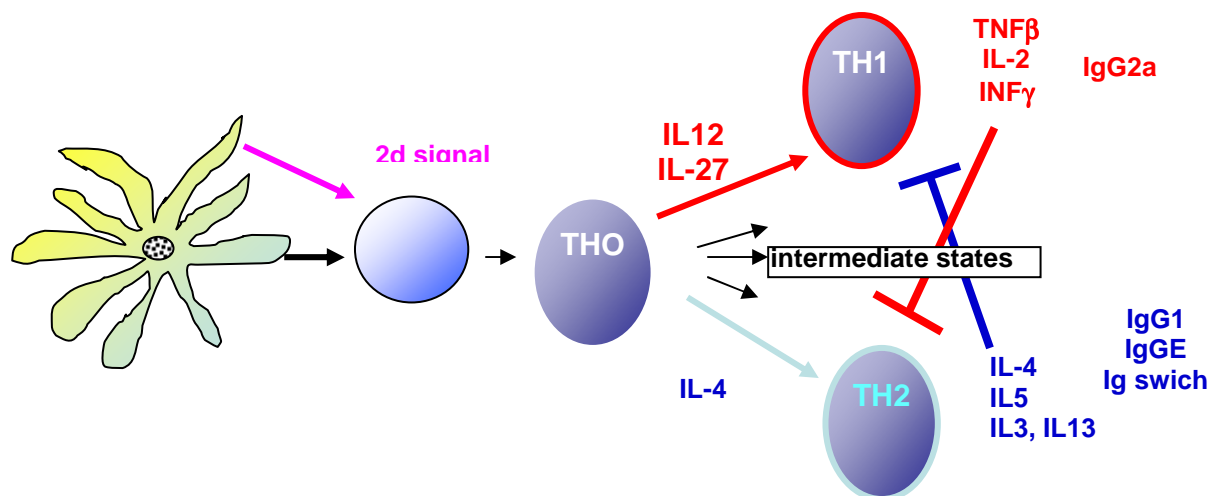
- elle peut **s'activer**
- elle peut rentrer en **apoptose** (immédiate ou retardée)

L'apoptose retardée correspond à l'homéostasie des cellules T ; l'immédiate permet la protection contre les maladies auto-immunes (contre les clones auto-réactifs ayant échappé à la sélection clonale) .

- elle peut devenir **anergique** (blocage des cellules auto-réactives).

L'activation de la cT n'est pas univoque : elle va aller soit dans le sens **Th1**, soit **Th2**.

Rôle d'une cellule CD4+ activée= production de cytokines (ex. interféron).



Les c Th1 : - sécrètent des cytokines **pro-inflammatoires** : $\text{TNF}\beta$, IL-2 et $\text{INF}\gamma$ sous l'action d'IL 12 et d'IL 27.

- contiennent le facteur de transcription **T-bet**
- sont impliquées dans des réactions d'hypersensibilité retardée (ex : test tuberculinique), dans le rejet de greffe et dans la défense contre des pathogènes intra-cR.

Les c Th2 : - induisent l'activité des cellules B (**stimulation des plasmocytes**)
- produisent des interleukines (IL4, 5, 6 et 13) qui induisent la production d'IgG1, d'IgG2 et le switch des Ig sous l'action de IL 4
- contiennent le facteur de transcription **GATA-3**
- sont impliquées dans l'asthme et dans la défense contre les vers parasites

Il existe un état intermédiaire entre ces 2 cellules car c'est après plusieurs rencontres que la cellule T se différencie en Th1 ou Th2.

Les cytokines produites par Th1 et Th2 s'opposent. Ainsi l' **$\text{INF}\gamma$** produite par le Th1 inhibe la formation de Th2 et l'**IL-4** produite par Th2 inhibe la formation de Th1.

Une fois que l'aiguillage a été fait, à chaque nouvelle rencontre avec l'Ag celui-ci s'amplifie par les sécrétions de cytokines cependant les facteurs de transcription sont indispensables au processus de différenciation.

Il existe un 3^{ème} état : **Th17** sécrétant beaucoup de cytokines inflammatoires **IL-17** sous l'effet d'IL 23.

Cette voie est déclenchée par des pathogènes comme des bactéries extracellulaires ou des champignons.

Elle est responsable de nombreuses maladies auto-immunes.

Les cellules T suppressives (CD4^+) **CD25^+** sont impliquées dans beaucoup de maladies auto-immunes.

Au final une cellule souche helper indifférenciée peut donner un Th1, un Th2, un Th17 ou un T CD25^+ .

IV- Le premier signal est complexe ; La synapse immunologique

Les mécanismes moléculaires du premier signal :

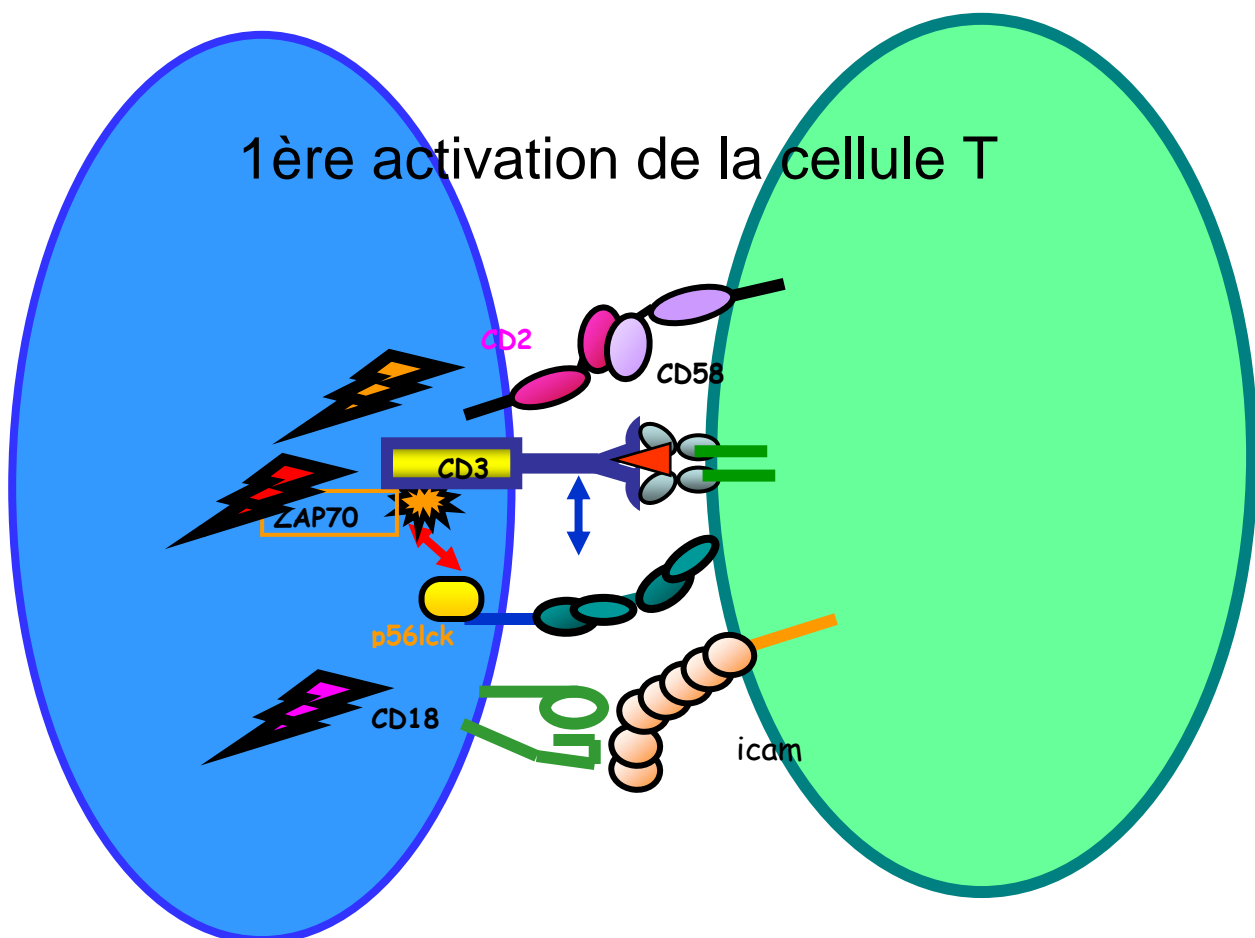
*L'Ag est présenté par la molécule HLA II (présente à la surface de la CD) au complexe $\text{CD3/TCR} \rightarrow \text{CD3}$ active une kinase= **ZAP70** \rightarrow attraction du ligand de ZAP70=**p56lck** (une autre kinase) \rightarrow phosphorylation de p56lck par ZAP70.

*L'affinité du Rc pour le peptide porté par HLA est très faible : tendance à la dissociation. Il faut donc renforcer les liaisons physiques pour que l'activation ne s'arrête pas : p56lck se lie à la prot transmbR **CD4** \rightarrow fixation de CD4 sur la **molécule HLA** 2 dans ses parties constantes.

*Le signal commence à bien fonctionner car de plus en plus de kinases qui s'allument mais l'affinité de liaison entre CD3/TCR et HLA reste encore un peu faible et on a toujours un risque de séparation. Pour éviter ça :

CD2 (sur cT) va se fixer à **CD58** (sur CD) : liaison de très bonne affinité avec une constante de dissociation très élevée et donc on va avoir des mouvements de détachement et de rattachement. C'est important car ça va permettre aux molécules de circuler. En effet il faut accumuler suffisamment de TCR au niveau de la zone de contact.

*Ensuite entre en jeu l'amarre définitive **CD18 (=LFA1)** qui apparaît sur les c T et qui va se fixer sur **ICAM**. Quand c'est fixé plus rien ne peut arriver, l'activation va se poursuivre.



La synapse immunologique entre cT et CD :

Elle est mobile et souple. Les 2 cellules s'aplanissent.

Les CD18 (=LFA1) sont au centre, les HLA avec TCR sont en périphérie. Au fur et à mesure que le premier signal est donné, on voit la répartition se modifier en une configuration encore plus efficace, plus stable.

V- Les voies moléculaires du second signal :

2 caractéristiques : elles sont multiples et leurs effets sont variables.

2 grandes familles : a) superfamille des Ig

b) famille du TNF/ TNF récepteur.

Il y a des voies qui sont indispensables à l'activation des cellules T et d'autres qui sont accessoires mais il existe également des voies inhibitrices.

La superfamille des Ig : la famille des co-Rc CD28/B7 :

Sur la cT il y a des Rc par ex : **CD28** qui a 2 ligands **CD86 et CD80** (sur la CD). Il y a des molécules qui sont présentes tous le temps (constitutionnelles) comme CD28, d'autres qui apparaissent un peu après comme CTLA4 et d'autres encore qui apparaissent plus tardivement comme BTLA ou ICOS.

Les Rc CD28 et ICOS sont activateurs alors que CTLA4 et BTLA sont inhibiteurs.

À la suite du 1^{er} signal, CD86 se renforce à la surface de la CD et l'interaction CD28/CD86 se produit. C'est le début du second signal.

Pas traité cette année puisque le prof s'est arrêté à la diapo 38 et n'a pas abordé la famille du TNF!! mais il me semble stupide de ne parler du 2nd signal qu'à moitié !

« À la surface de la CD, il y a de façon quasi constitutionnelle la molécule CD40 (famille du TNF/TNF récepteur). Le 1^{er} signal fait apparaître d'autres molécules sur la c T dont le ligand de CD40. CD40 et son ligand vont maintenant se lier et donner un signal très fort qui va induire des quantités très importantes de CD86 (il y en avait déjà un peu, mais ce n'est qu'après ce signal que la voie fonctionne à plein régime). »

Ce système est auto limitatif. Au bout de 24-48h, apparaît une autre molécule CTLA4 (famille CD28). Elle apparaît alors que CD80 et CD86 sont occupées avec CD28. **CTLA4** a une affinité très élevée pour **CD80/CD86** de sorte que ces dernières vont délaisser CD28 pour ne plus se fixer que sur CTLA4. CTLA4 est un frein très puissant.

ICOS a tendance à pousser la différenciation des cellules T vers l'état Th2. Cette voie vient en modulation de la voie précédente. Cette voie ne peut pas agir si la voie CTLA4 est "pleine gomme" (car le signal est très fort).

PD1 ressemble beaucoup à CTLA4 et est exprimée de façon constitutionnelle sur certaines c T. Quand les ligands PDL1 et PDL2 apparaissent sur les CD, il y a un frein léger de l'activation. La voie PD1 est présente en faible densité sur certains tissus normaux comme le muscle. On pense que cette voie PD1 maintient la tolérance à certains organes.

En conclusion

L'activation des cellules T permet la création d'un équilibre très subtile en termes d'intensité et de spécialisation fonctionnelle. Il s'agit d'équilibrer la réaction immune dans le sens adapté au type d'agression. L'activité du système immunitaire dépend de l'équilibre entre les signaux inhibiteurs et activateurs. Ce qu'il faut prendre en considération c'est à un moment donné la somme des effets positifs et celle des effets négatifs dans les interactions cellule-cellule.