

Les cellules dendritiques :

Éléments essentiels du système immunitaire

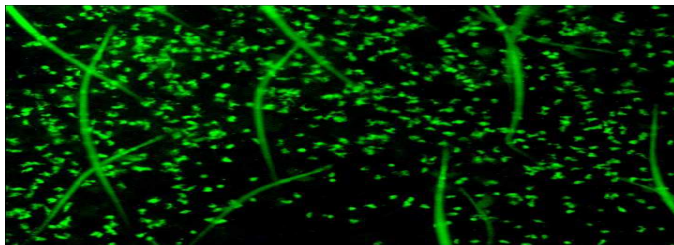
On s'intéressera aux rôles des cellules dendritiques (abréviation : CD) dans la peau et les muqueuses et de leur implication dans la vaccination → Possible future vaccination à administration muqueuse ou cutanée.

I- Définition :

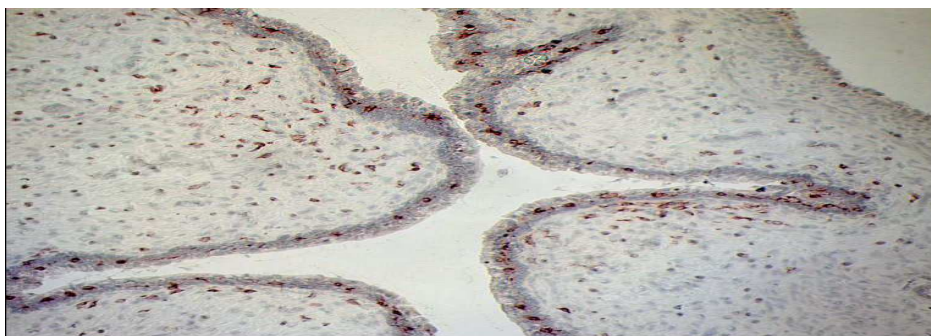
Les cellules dendritiques ont été découvertes en 1973 par R. Steinman : elles sont alors décrites comme des cellules d'origine hématopoïétique, peu abondante dans les organes lymphoïdes Ilr (environ 100 x moins que les LT). Ces cellules sont plus grosses (10 μ de diamètre) que la moyenne des cellules du système immunitaire (2 x plus grosse qu'un LT) et développent de longues dendrites. Ces cellules sont présentes dans les tissus lymphoïdes et non-lymphoïdes et quadrillent tout l'organisme à travers les circulations sanguines et lymphatiques. Ce sont les sentinelles du système immunitaire (abréviation : SI) : elles assurent l'immuno-surveillance. Ces sentinelles sont impliquées dans l'immunité acquise spécifique (CPA professionnelles et activation des LT) et elles assurent le lien entre immunité innée et acquise (différenciation des macrophages entre autres).

Photos de la diapo 4 :

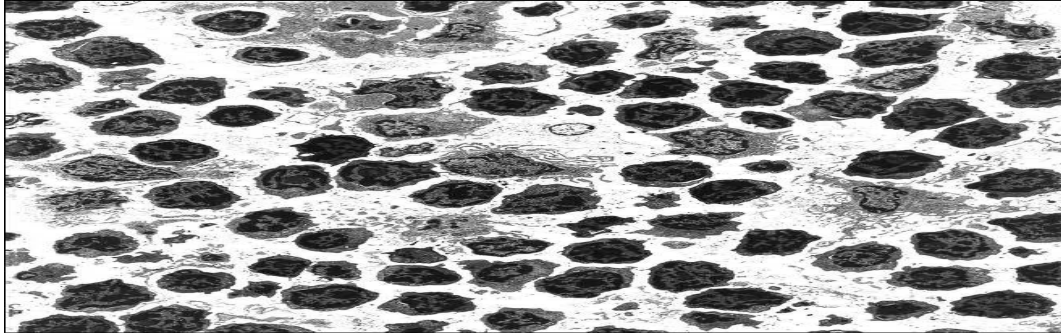
Les photos en haut à gauche représentent les cellules dendritiques de l'épiderme : les Cellules de Langherans (au ME et par fluorescence)



La photo de la muqueuse vaginale nous montre la présence de cellules dendritiques dans la lamina propria (tissu conjonctif de la muqueuse juste sous l'épithélium) et dans la sous-muqueuse.



La dernière photo est la photo d'un ganglion d'un animal infecté par un pathogène. On constate que la concentration en cellules dendritiques est augmentée → cellules attirées au ganglion pour présenter l'Ag.



II- Initiation et régulation des réponses immunitaires :

A- *Phagocytose de l'Ag en périphérie*

Un Ag du tissu périphérique est pris en charge par les cellules dendritiques qui migrent vers le ganglion lymphatique drainant où elles rencontrent les LT naïfs. Il y aura ainsi activation des LT spécifiques qui migreront vers le site effecteur. La réponse sera différente selon le type d'agresseur.

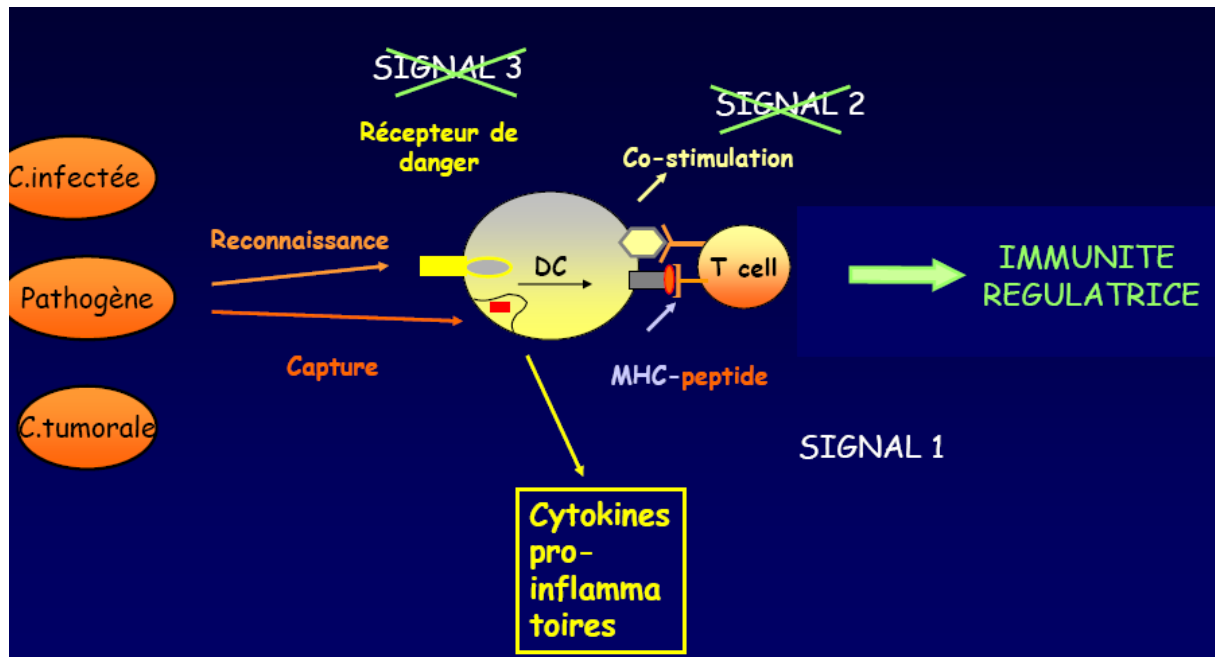
B- *Stimulation des LT :*

Les cellules dendritiques ont la capacité

- de reconnaître des pathogènes, des cellules tumorales ou infectées
- d'endocyter, de processor et de présenter un peptides au LT
- de produire des cytokines pro-inflammatoires.

Tous ces événements sont nécessaires à l'activation des LT qui comportent plusieurs signaux :

- Le premier signal : contact HLA+Peptide/TCR qui apporte un signal spécifique de l'Ag par reconnaissance su soi et su non-soi.
- Le second signal : co-stimulation par expression de molécules de co-stimulation membranaires qui font des contacts Récepteur-ligand avec les molécules membranaires des LT pour former la synapse immunologique autour du TCR.
- Un troisième signal de danger qui va polariser la réponse immunitaire en fonction des PAMPs des pathogènes ou de facteurs solubles produits par l'environnement (Interférons par exemple.). Ces PAMPs (Pathogens associated molecules patherns) interagissent avec des récepteurs des cellules dendritiques : les PRR (Pattern recognition receptor).



L'activation du SI est très contrôlée :

- Activation correcte par présentation d'un Ag du non-soi → réponse immunitaire correcte
- Activation inefficace par présentation d'un Ag du Soi → pas de co-stimulation et pas de signaux de danger.
- Activation excessive et présentation d'un Ag du Soi → Maladies auto-immune MAI

C- *Présentation de l'Ag et voies d'apprêtement :*

CMH ou HLA I : C'est la voie d'apprêtement des peptides endogènes (surtout virus et cellules tumorales)

CMH ou HLA II : C'est la voie d'apprêtement des peptides exogènes (surtout bactéries et parasites)

Mais, les cellules dendritiques possèdent des capacités d'apprêtement et de présentation croisée (ou cross-presentation) et peuvent présenter des peptides EXOgènes par la voie CMH I

Exemple typique des Vaccins antiviraux.

Pour lutter contre les virus, il est indispensable de présenter les Ag au LT cytotoxiques (CD8 donc CMH I = voie endogène). Or, quand on vaccine, on utilise des peptides exogènes qui devraient normalement passer par la voie CMH II et ne pas déclencher de réponse cytotoxique. Le fait que les vaccins soient efficaces nous prouve bien que le SI peut faire des présentations Ag croisées : ce sont uniquement les CD qui ont cette capacité.

III- Sous-populations de cellules dendritiques :

A-Diversité phénotypique des cellules dendritiques

Il existe différentes sous-populations de cellules dendritiques hétérogènes du point de vue phénotypique et fonctionnel :

- CD des organes lymphoïdes organisés : thymus, rates, ganglions
- CD des organes lymphoïdes diffus : Amygdales, GALT ,BALT
- CD interstitielles : cœur, foie
- CD intra-épithéliales ou cellules de Langerhans : peau, œsophages, urètre....
- CD circulantes : sang, lymph

On constate donc une grande diversité phénotypique qui peut être confirmée par cytométrie en flux. Sur des souris, on récupère les organes et on enrichit une suspension en CD. On utilise ensuite un marqueur spécifique : l'intégrine CD 11c en plus des molécules de CMH et de co-stimulation → marquage multi-paramétrique.

On peut aussi utiliser

- Un marqueur myéloïde CD11d
- Un marqueur lymphoïde CD8α
- Le récepteur au mannose CD205
- Le marqueur hématopoïétique CD45r

B- Caractérisation phénotypique des CD intestinales

Dans l'intestin grêle, on trouve des plaques de Peyer qui se drainent dans les ganglions mésentériques. On prélève ces tissus chez la souris et on en fait une suspension que l'on passe en cytométrie de flux après marquage des CD. On obtient une solution avec 0,1 % de Cd que l'on enrichit jusqu'à 80 %.

On fait un double marquage avec CD11c pour toutes les CD et avec CD8α présent uniquement sur certaines sous-populations.

1^{ère} colonne :

Les événements hors du cadre sont des contaminants.

Les événements en haut du cadre sont CD11c + et CD8α +

Les événements en bas du cadre sont seulement CD11c +

2^{ème} colonne :

On peut aussi ressortir ici plusieurs sous populations avec le marquage à CD11b

Du point de vue phénotypique, on peut ici différencier pas moins de 5 sous-populations différentes mais qui portent toutes le CMH II. Toutes ces sous-populations ont des rôles différents et complémentaires. Mais leur origine est commune : elles sont issues de cellules hématopoïétiques soit des monocytes, soit des précurseurs communs encore non-identifiés.

Elles sont recrutées par les tissus et y terminent leur différenciation en sous-populations particulières.

C- Diversité fonctionnelle des cellules dendritiques.

La diversité fonctionnelle des CD est liée à leur maturation et donc à leur phénotype.

Dans la peau par exemple, les CD migrent dans le flot lymphatique après avoir capturé l'Ag

- Si l'Ag est anodin, les CD deviennent semi-mature quiescente et différencie les LT en régulateur : c'est l'immunité négative.
- Si l'Ag est pathogène, les CD deviennent mature et différencie les LT en Helper et cytotoxiques.

La différenciation se fait selon les signaux qui sont perçus par les CD : PAMPs ou Ag anodins, ou AG du soi.

NB : TR1 est un LT régulateur qui utilise l'IL-10

TH3 utilise l'IL-12 et le TGFβ pour assurer la tolérance orale au niveau de la muqueuse intestinale.

Les cellules dendritiques des senseurs de l'immunité – Lien entre immunité innée et immunité acquise

Les CD utilisent les PRR « Pattern Recognition receptors » particulièrement les Toll-Like-Receptors

TLR-2 et TLR-6 reconnaissent les motifs des BG+ comme les peptidoglycans

TLR-3 reconnaît les ARNdb, caractéristiques des bactéries

TLR-4 le LPS des BG-

TLR-7 reconnaît les analogues des bases azotées

TLR-9 reconnaît les capsules des bactéries

...

Au total, 11 TLRs différents ont été identifiés chez l'homme qui agissent de manière directe sur les CD et de manière indirecte sur les autres types de cellules quand ils sont infectés. Ces TLRs permettent d'identifier les pathogènes (pas aussi spécifiquement que le TCR par exemple) pour ainsi orienter la réponse immune et optimiser son efficacité. Toutes les sous-populations de CD n'expriment pas les mêmes TLRs (sinon elles recevraient une « soupe » d'afférences incompréhensibles, ne permettant aucune maturation spécifique) : c'est pour cela que l'on parle DES Cellules Dendritiques.

NB : En ce qui concerne les autres types cellulaires, ce sont surtout les épithéliums qui sont généralement les premiers en contact avec les pathogènes et qui activent ainsi les CD. C'est une activation indirecte.

Le contact PAMPs/PRRs entraîne une cascade de signalisation intracellulaire qui entraîne

- Une augmentation de la production de cytokines
- Une augmentation de la production des molécules de co-stimulation

Ce qui facilite l'activation et l'orientation des LT vers une réponse plus spécifique.

D- Maturation et activation des CD

Une CD immature est une cellule prête à tout. Elle possède

- Des Rc à chimiokines qui lui permettent entre autres de migrer dans l'organisme vers les tissus périphérique ou vers les ganglions selon le contexte.
- Des Rc de phagocytose pour internaliser l'Ag à présenter
- Des molécules d'activation et de co-stimulation pour les contacts avec les LT
- Des molécules HLA 1 et 2 pour présenter les Ag

La multitude de Rc (TLR, TNF-Rc, Hsp...) donne à la cellule une multitude de propriétés : une fois l'Ag phagocyté, la CD met en jeu un processus de maturation et de migration vers les organes lymphoïdes secondaires et particulièrement le ganglion drainant. Au ganglion, arrivent des CD matures qui vont activer les LT spécifiques naïfs

Sur ces CD matures, on (ne) trouve

- Pas de Rc de phagocytose → ils sont devenus inutiles
- Peu ou pas de Rc à chimiokines périphériques → inutiles car la CD matures cherche à rejoindre le ganglion
- Une augmentation des Rc à chimiokines ganglionnaires qui permettent de se rapprocher des LT naïfs.
- Une forte augmentation des molécules du CMH, de co-stimulation et d'adhésion pour activer le LT

De nombreux signaux peuvent activer une CD :

- Un pathogène sur le PRR
- La reconnaissance indirecte d'un pathogène dans une cellule infectée
- Les macrophages
- Les Cellules NK et NKt

Tous ces signaux peuvent informer la CD de la présence d'un pathogène et ainsi entraîner son activation puis sa migration vers le ganglion.

Les LT ainsi activés par la CD vont être polarisés :

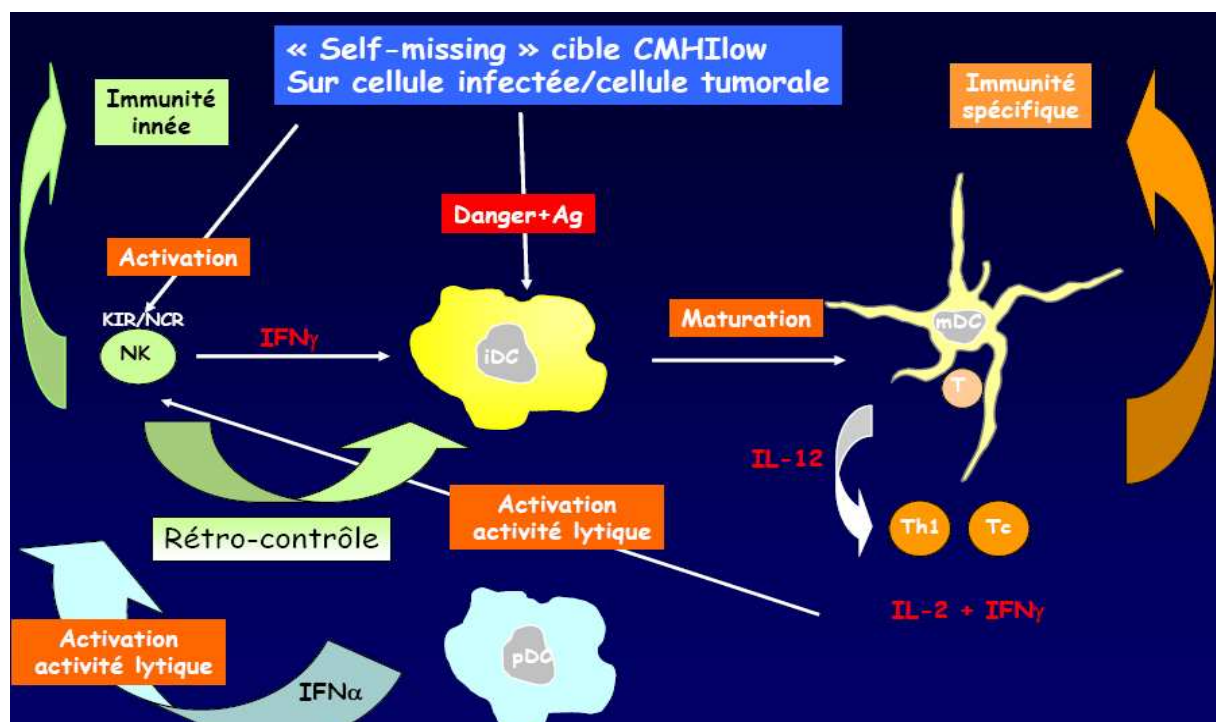
Cette polarisation dépend de la maturation des Cd qui dépend, elle, de la nature du pathogène en question. Chaque polarisation fait entrer en jeu des combinaisons de cytokines, de Rc et de molécule de co-stimulation différents :

- Les virus entraînent plutôt une polarisation TH1
- Les bactéries et certains parasites entraînent plutôt une polarisation TH2

Cf diapo n°37 pour les combinaisons moléculaires précises.

On peut noter que certains pathogènes très élaborés détournent ces voies de signalisation afin d'empêcher le déclenchement d'une réponse immune. Par exemple, certaines bactéries produisent de l'IL-10 ou du TGF- β qui oriente les LT vers une voie LT Régulateur → inhibition de la réponse immune.

IV- Mécanismes immunitaires impliqués dans la défense anticancéreuse ou antivirale : rôle clé des CD



Un type de cellules très impliqué dans la défense antitumoral ou antiviral est le type NK. Ce sont des cellules présentes dans le sang, la rate et la moelle osseuse qui sont recrutées sur les sites inflammatoires. Elles ont un précurseur lymphoïde commun avec les lymphocytes.

Elles ont la capacité de lyser directement leur cible sans activation préalable et reconnaissance spécifique. Leur activité cytotoxique est contrôlée par 2 types de Rc : KIR (Killer Ig-like Rc) et NCR (Natural cytotoxicity Rc). Ces cellules NK sont des acteurs de l'immunité innée qui ont pour rôle de repérer et détruire les cellules qui ont diminué leur expression membranaire de molécule du CMH I → technique utilisée par les cellules tumorales ou les virus pour échapper à la reconnaissance par les LT CD8 Cytotoxique. C'est le concept du soi manquant

Les Cellules NK sont donc le fruit d'une surenchère dans les mécanisme de défense antivirale et anticancéreuse.

On a découvert d'ailleurs que les cellules NK qui ont rencontré des cellules tumorales ou infectée par un virus peuvent activer les CD (« rôle helper de Cellules NK) et ainsi déclencher une réponse immune spécifique TH1 → lien entre immunité innée et immunité acquise.

Certaines cellules dites plasmacytoïdes sont des CD qui n'ont pas de rôle de CPA mais qui produisent de l'INF α pour activer ainsi les Cellules NK.

Nouveau type cellulaire récemment découvert : Les IK DC ou INF γ producing Killer CD qui ont un double rôle : CD et NK !! Elles ont été identifiées chez la souris pour le moment.