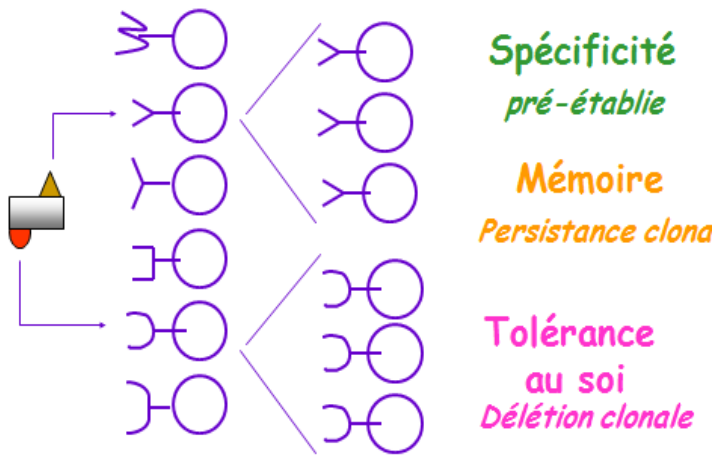


# Introduction aux cellules T

## 1. La sélection clonale : en attendant l'antigène

2 noms à bien retenir : Claude Bernard et Pasteur

### La sélection clonale : En attendant l'antigène



Le mécanisme de la **sélection clonale de Burnett** est un mécanisme à connaître par coeur.

Les cellules représentées sur ce dessin sont des cellules immunocompétentes capables d'effectuer des **réactions immunitaires spécifiques** de l'antigène. On en distingue deux types : les **lymphocytes B** et les **lymphocytes T**. Tous deux fabriquent des récepteurs pour l'antigène qui sont très **spécifique de l'antigène**.

Certaines cellules font des **réactions immunitaires non spécifiques** tels que les **polynucléaires neutrophiles**, les **macrophages** (phagocytose). Un macrophage va phagocyter tout ce qui est antigénique contrairement aux LT et aux LB qui seront spécifiques d'un antigène donné.

### *Pouvez vous me dire ce qu'est une cellule T ?*

T comme thymus car sa maturation se fait dans le thymus.

Muller et Michel après la seconde guerre mondiale se sont dit à quoi sert cette glande lymphoïde à la racine du cœur ? Pour le démontrer, il l'ont enlevé. Selon le principe expérimental de Claude Bernard, on regarde quelles sont les fonctions qui ont été démolies. On remet ensuite l'organe que l'on a retiré pour voir si les fonctions sont de nouveau accomplies. Si c'est bien le cas, c'est bien cet organe qui était en cause. On a donc fait cette expérience de thymectomie en période néonatale.

### *Pourquoi est ce important en période néonatale ?*

Car le thymus s'implique lorsque la période néonatale est passée. Si on la fait après cette période, il ne se passera plus rien.

### *Quelles sont les fonctions altérées par la thymectomie ?*

La tolérance n'existe plus ou bien au contraire, dans certaines conditions expérimentales que nous n'allons pas voir aujourd'hui un lien de la tolérance est interrompu.

Il faut donc bien savoir à quoi les cellules T servent, savoir quand et pourquoi elles se sont mises à fonctionner. Cela a de grandes conséquences dans la pathologie. L'immunologie est très importante pour la clinique.

### *Comment fait-on en pratique pour caractériser une cellule T ?*

Grâce aux protéines de surface CD4 et CD8.

Pour savoir si le malade a une maladie auto-immune on se sert de ces marqueurs car ils sont utiles pour la caractérisation de ces cellules. La présence de tel ou tel marqueur va nous permettre de dire oui c'est bien une cellule T ou oui c'est bien une cellule B.

## Expérience :

Dans le temps, on détectait les cellules T humaines grâce à la propriété qu'ils ont de coller aux GR de mouton et de faire des rosettes. Lorsque cela fait des rosettes ce sont à coup sûr des cellules T.

Cette rosette peut être utilisée pour caractériser et dénombrer les cellules T ainsi que pour séparer les cellules B des cellules T : ces dernières, entourées par les hématies, sédimentent plus rapidement que les cellules B car les GR de mouton pèsent plus lourd que les lymphocytes T et tombent au fond du tube à essai. Cependant la spécificité de ces marqueurs n'est pas absolue...

## *Quel est le marqueur indiscutable du lymphocyte T, qui lui en principe est absolu ?*

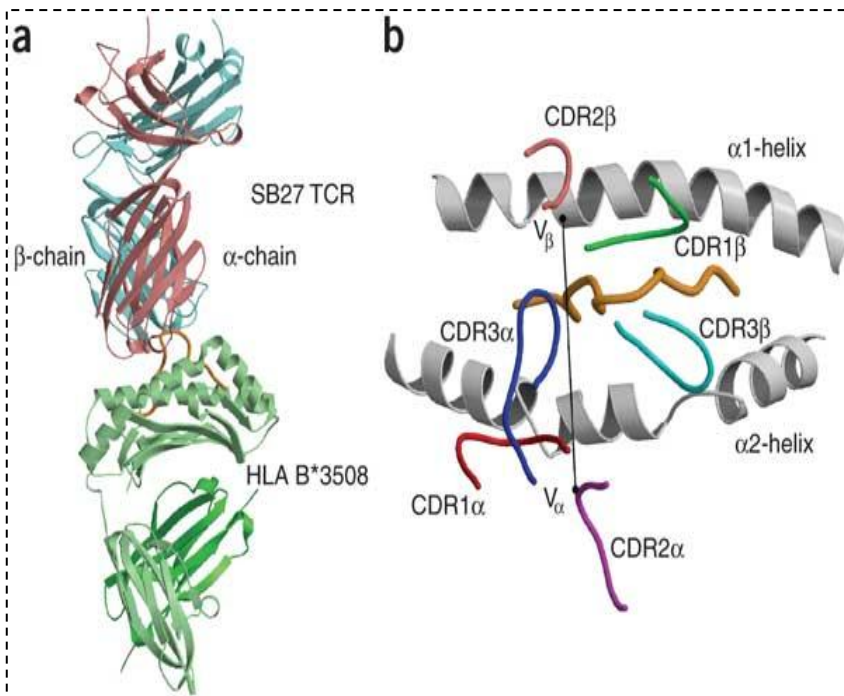
Le TCR. Chaque cellule T comme chaque cellule B ne possède qu'un seul type de récepteur par cellule, celui de l'antigène auquel il doit répondre. Les lymphocytes T attendent l'antigène, on observe la sélection clonale c'est-à-dire qu'on choisit le LT qui nous correspond, celui-ci prolifère alors.

### 2. Activation du lymphocyte T

Au début, on avait quelques clones qui attendaient l'antigène. Les épitopes de l'antigène se fixent sur les TCR du lymphocyte T, il en résulte une prolifération de ce lymphocyte T. **La prolifération est la marque indiscutable de l'activation des LT.**

Quand un lymphocyte T rencontre un antigène ce qui se passe c'est que le LT doit allumer les opérations de réponse et de défense : il provoque une activation qui est clonale. C'est à dire qu'il y a une réponse par le lymphocyte initialement déclenché par l'antigène qui donne une prolifération. Des millions de LT vont répondre en proliférant. Cette prolifération est le premier élément de défense.

**!! \ Quand un lymphocyte qu'il soit T ou B prolifère cela signifie qu'il s'active et montre une opération de défense contre l'AG qui l'agresse. Quand il ne prolifère plus les réactions de défense sont en train de s'éteindre.**



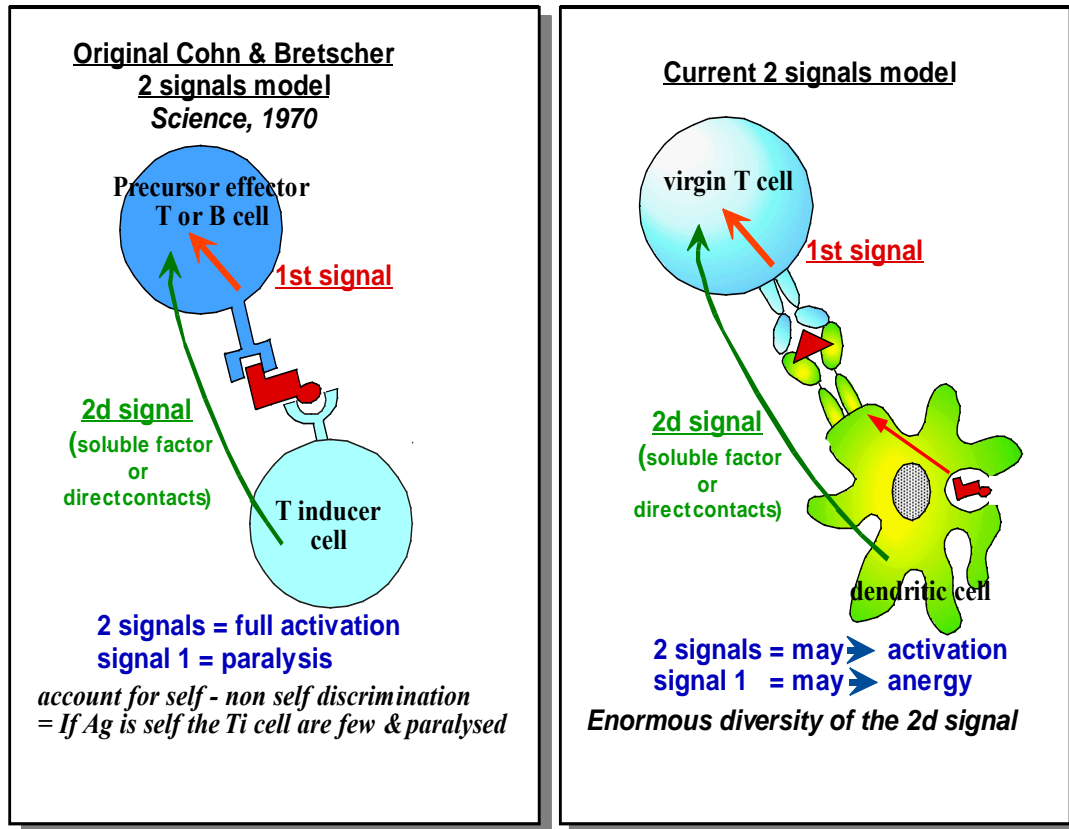
Le TCR reconnaît spécifiquement l'AG. En bas à gauche, on a le TCR vu de côté ce qu'il y a dans la poche à l'extrémité est la molécule HLA qui interagit avec ce dernier

Entre les 2 hélices alpha on a une gouttière et dans celle-ci on a un peptide. La cellule T va proliférer et sécréter des cytokines

### *C'est quoi une molécule HLA ?*

C'est une molécule qui interagit avec le TCR. Les HLA présentent l'AG aux TCR.

### 3. Le premier signal



L'AG représenté sous la forme d'un triangle rouge est fixé sur des ensembles moléculaires : le **HLA et le TCR**. La molécule HLA est portée par une cellule qui a des fonctions réservées à cet effet : la cellule dendritique, ainsi appelé car elle émet des prolongements cellulaires. Au bout de chacun de ces prolongements il y a beaucoup de molécules HLA. L'interaction entre la cellule T et la cellule dendritique est **relativement prolongée**. Le premier signal d'activation se déclenche à l'intérieur de la cellule T vierge qui n'a rencontré encore aucun antigène.

Ce premier signal est **insuffisant** pour provoquer une activation complète de la cellule T. Il faut un deuxième signal. Ces deux signaux sont donc complémentaires.

Tous ces mécanismes moléculaires responsables du second signal sont important ++ en clinique ils ont déjà fait l'objet d'intervention médicale. Au travers du second signal, il y a un moyen extrêmement prometteur de manipuler le système immunitaire.

*Que fait une cellule T lorsqu'elle n'est pas activée par un AG ?*

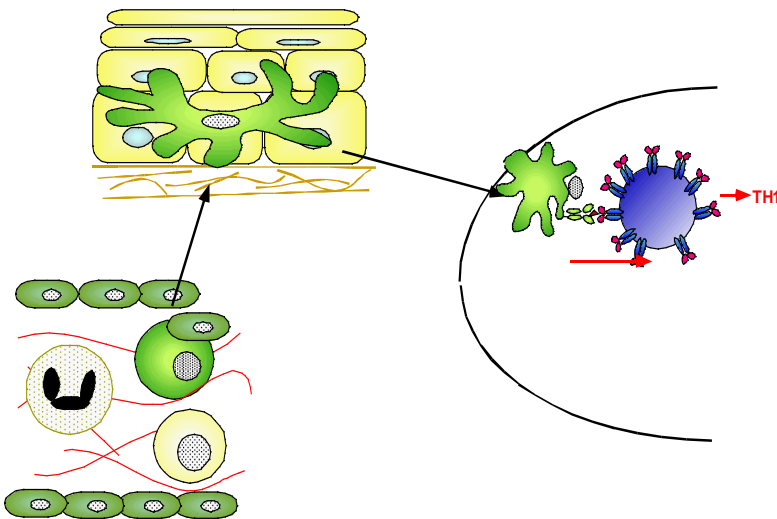
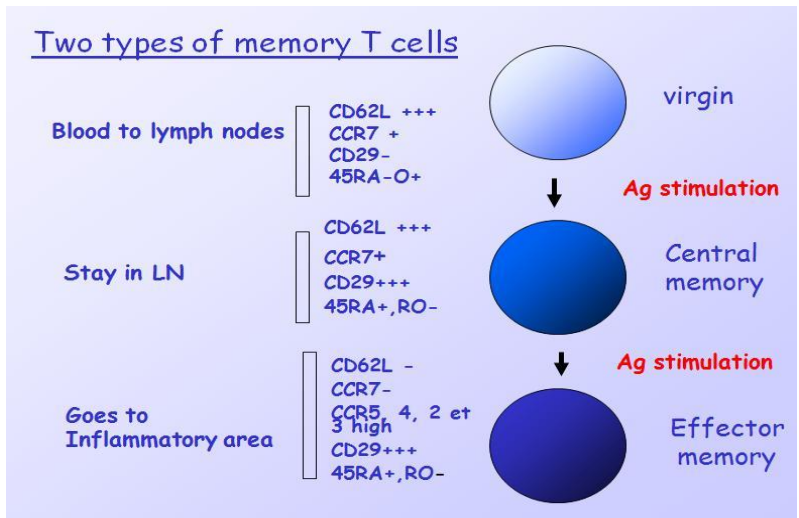
Elle attend l'AG et surveille. Une cellule T vierge est encore appelé une **cellule en réaction primaire** cela signifie que cette cellule ne fait rien mais que son activation va bientôt se déclencher.

*Que trouve t-on dans un ganglion ?*

Il ya des lymphocytes T vierges situés dans une zone en croissant qui s'appelle la zone T. Une fois qu'ils sont activés suite à la stimulation antigénique, ils prolifèrent et accueillent un phénotype d'une cellule T en train de s'activer. Plusieurs choses changent : d'une part elle se met à grossir et à proliférer ; d'autre part elle change et d'autres molécules apparaissent sur la cellule T qui s'active.

Le **CD 62 L** permet a la cellule T de s'accrocher aux petits vaisseaux du ganglion et de pénétrer dans celui ci.

Les chemokines sont des hormones qui ont pour rôle de mettre en marche les lymphocytes T et leur indiquer où ils doivent aller. Il fait qu'il soient prêt et savent se battre au bon endroit.

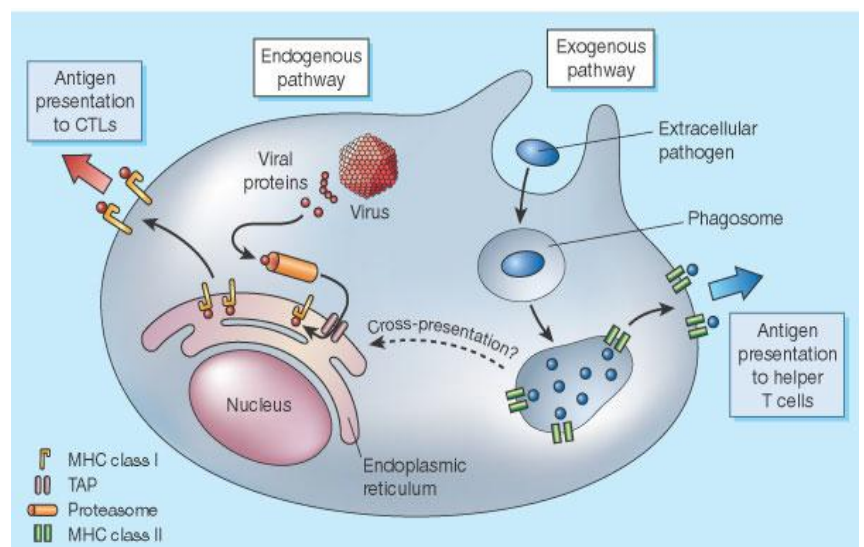


**EXEMPLE** : Une fille se pique avec une rose, cela lui apporte des bactéries très agressives. Celle ci a des cellules dendritiques actives. On voit en bas à droite les éléments figurés du sang parmi lesquels on peut à peine distinguer les cellules souches des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes car elles sont assez rares. Ces cellules adhèrent à la paroi interne de l'endothélium vasculaire et pénètrent dans les tissus par diapédèse pour aller dans la zone T du ganglion.

Les cellules souches dendritiques s'infiltrent dans la peau afin de palper toutes les cellules du voisinage et voir s'il y a des cellules touchées par l'infection.

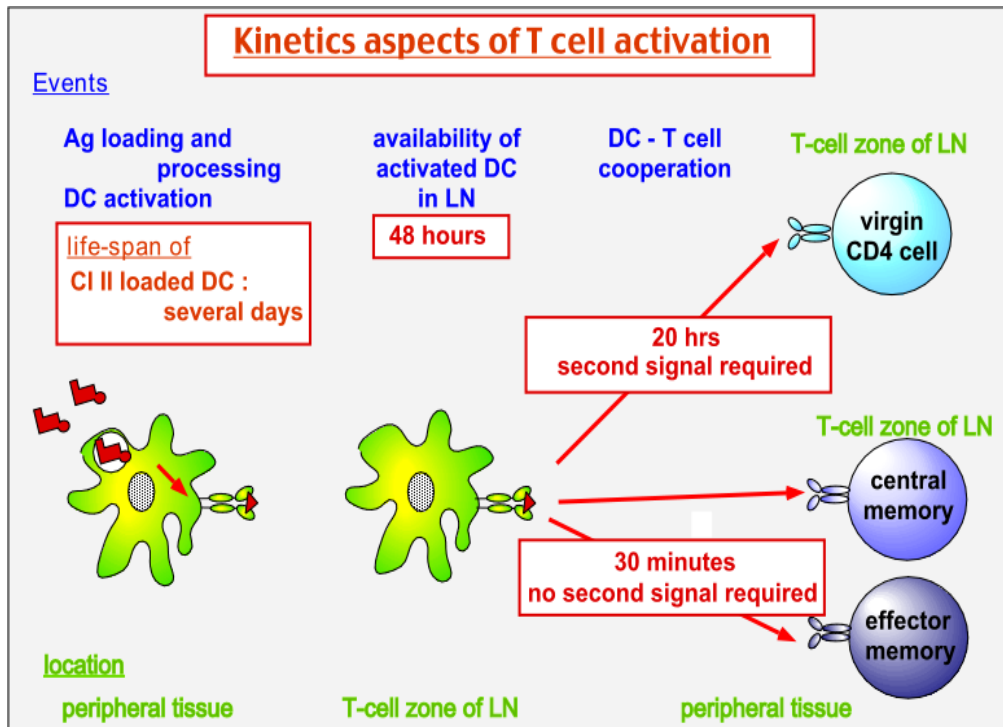
- Si les cellules ne sont pas touchées par l'infection, la cellule souche dendritique attend que l'infection arrive.
- Si les cellules sont infectées, elles vont, par la voie lymphatique afférente, se précipiter dans la zone T du ganglion et vont présenter l'antigène au lymphocyte T. Ce sont des **cellules sentinelles** qui passent l'information concernant l'antigène aux cellules T mais elles ne doivent pas se battre contre l'antigène car sinon il n'y a plus personne pour assurer la surveillance.

Le prof a passé rapidement cette diapo. C'est juste histoire de voir le mécanisme d'endocytose.



#### 4. Cinétique de l'activation du lymphocyte

Une cellule dendritique capte à *minima* l'environnement et va activer plus ou moins rapidement les cellules T vierges.



Il faut 48h pour monter une défense efficace dans un ganglion

4 à 5 jours pour la mise en place de la défense

Il n'y a pas de second signal requis pour l'activation des cellules mémoires.

#### 5. Caractéristiques du premier signal

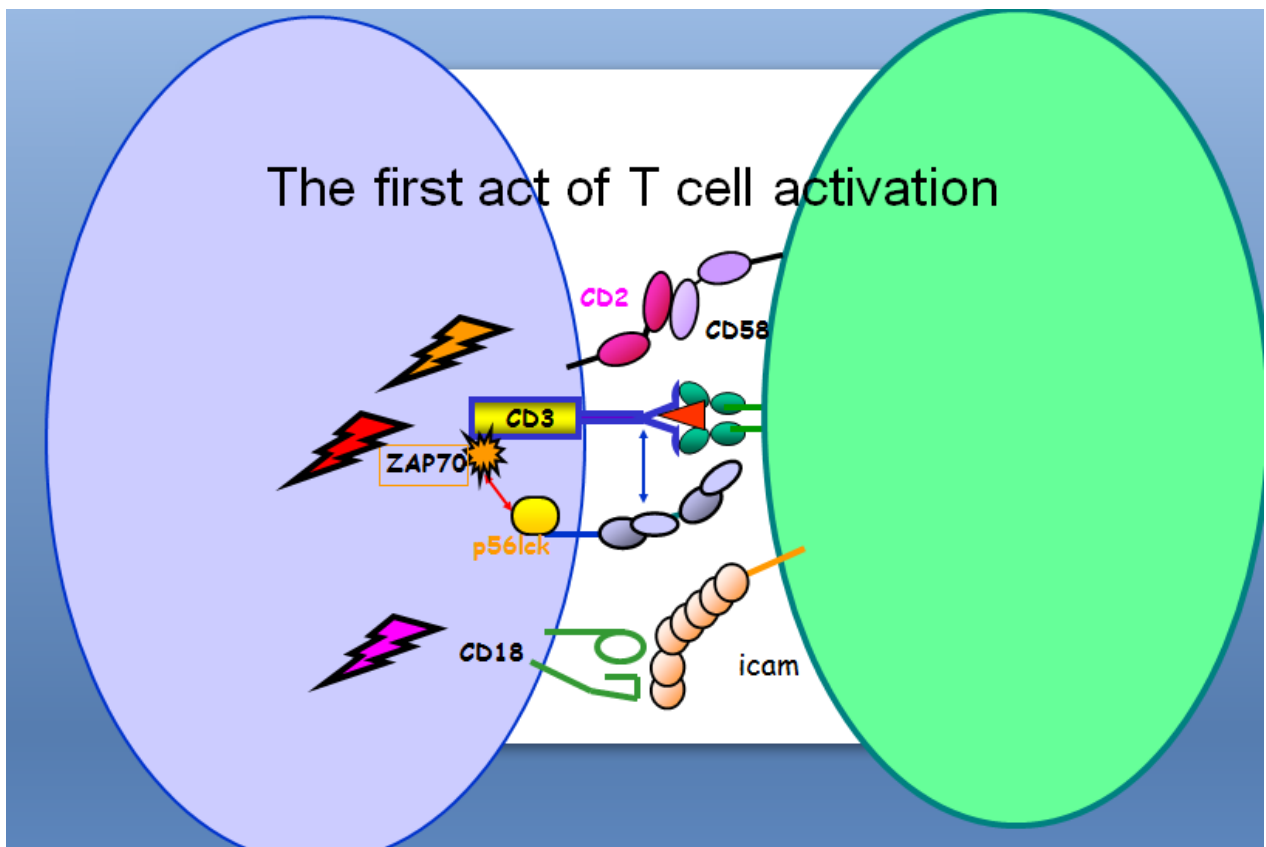
##### First Signal - Early Events

- 1 - TCR inclusion in lipid rafts
- 2 - 1st transient phosphorylations + CD4/8 reinforcements
- 3 - Local actin fasciculation & cytoskeleton reorganization
- 4 - Within the cell : 2d messengers scaffold ("signalosome")
  - whole cell cytoskeleton reorganization
- 5 - On the cell surface : formation of the synapse

Il existe des **radeaux glycolipidiques** qui sont des formations de la membrane de la cellule où se trouve une poche par laquelle il y a accumulation de glycolipide. Le TCR se met dans ce radeau lipidique et acquiert une très **grande mobilité latérale** qui lui permet de **s'activer plus rapidement**.

Le cytosquelette tracte les formations membranaires des cellules et joue un rôle important ++ dans l'activation de la cellule

Le **signalosome** active les cellules T et achève ce processus d'activation



A droite se trouve la cellule présentatrice d'AG. A gauche, la cellule T.

**La cellule présentatrice d'AG porte 2 molécules de HLA** qui portent en extrémité l'AG (triangle rouge) qui a été endocytosé par la cellule dendritique et qui a été recraché en surface accompagné de molécules présentatrices d'antigènes HLA.

Au centre, le TCR reconnaît le peptide, en périphérie il reconnaît les molécules HLA du soi.

Le système immunitaire reconnaît a la fois le soi et le non soi pour déclencher une réaction immunitaire.

Il y a un pont formé entre le HLA et CD3 à gauche qui est une enzyme de phosphorylation et qui est située au sein de la cellule T. C'est un élément essentiel de l'activation de la cellule T.

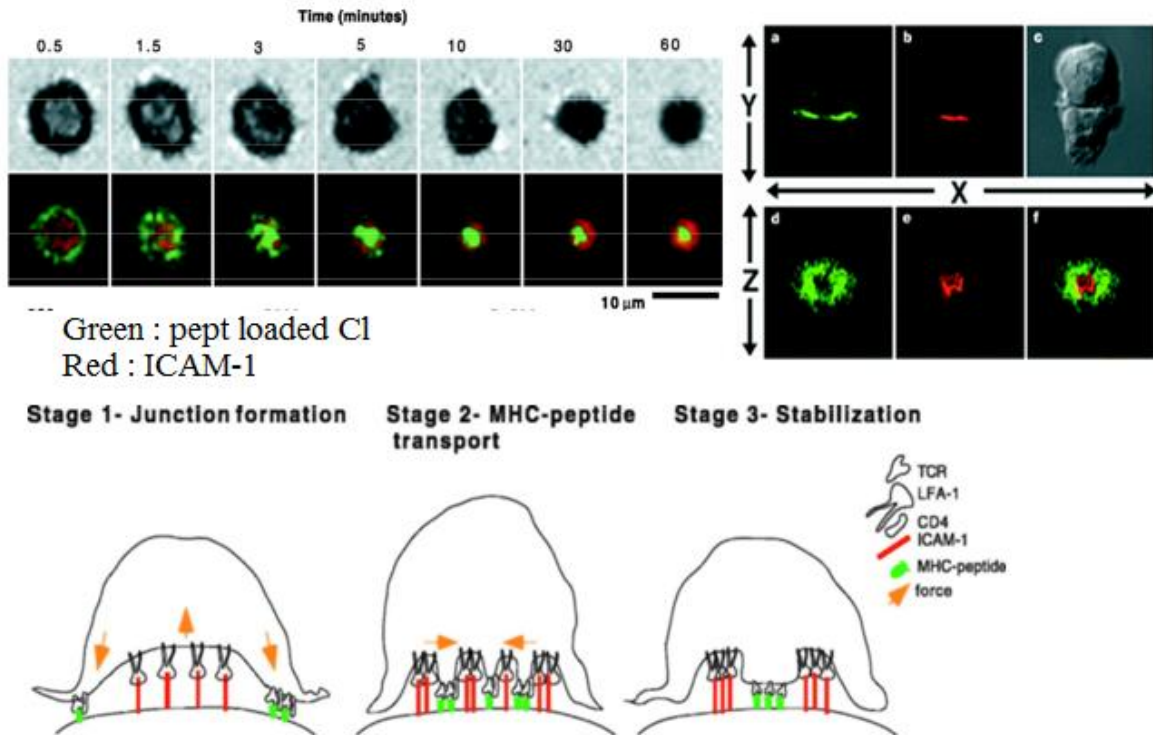
ZAP 70 est aussi une enzyme de phosphorylation qui a été phorsphorylé par CD3. Il y a une accumulation de molécule phosphorylantes qui vont avoir pour but d'engendrer des activations locales.

p56lck qui est un amas lancé par la cellule T vers la cellule dendritique. CD4 fait un travail de complémentation. Elle est constitué de 4 domaines d'immunoglobulines . Ces domaines sont représentés par deux feuillets beta. Le CD4 est fixé en transmembranaires et est fixé à p56lck.

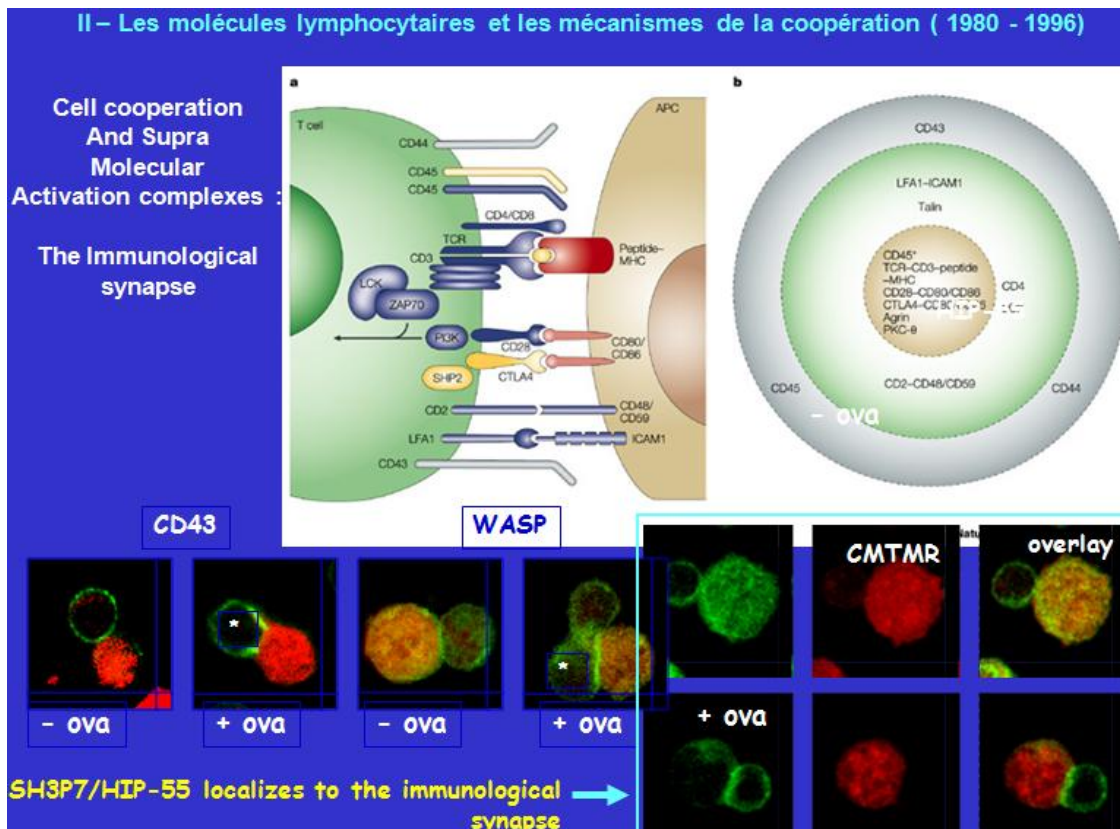
CD2 est légèrement incurvé et c'est une molécule ubiquitaire retrouvée en particulier sur les lymphocyte T. C'est eux qui permettent de faire les rosettes. CD 2 est une des amarres les plus puissances qui vont amarrer les deux cellules ensemble. Le ligand de CD2 est CD58 : ils forment un complexe assez solide.

CD18 et molécule Icam font former des boomkers qui relie le cytosquelette d'actine. Les Icam sont renforcées par des intégrines qui forment des liaisons très solides entre elles.

## 6. Formation des synapses entre cellules T



Le premier signal est tout assez bien organisé. Cette formation entre les 2 cellules s'appelle une synapse. Au stade 2, la synapse va s'organiser et les molécules icam viennent se répartir pour améliorer la signalisation entre les 2 types cellulaires



ova = albumine d'oeuf

si la souris est immunisé avec ova, il n y a pas de molécules d'adhésion au niveau de la synapse elles sont concentrés sur le coté = épaissement de la membrane.