

Adhérence et circulation des lymphocytes

I/ Généralités

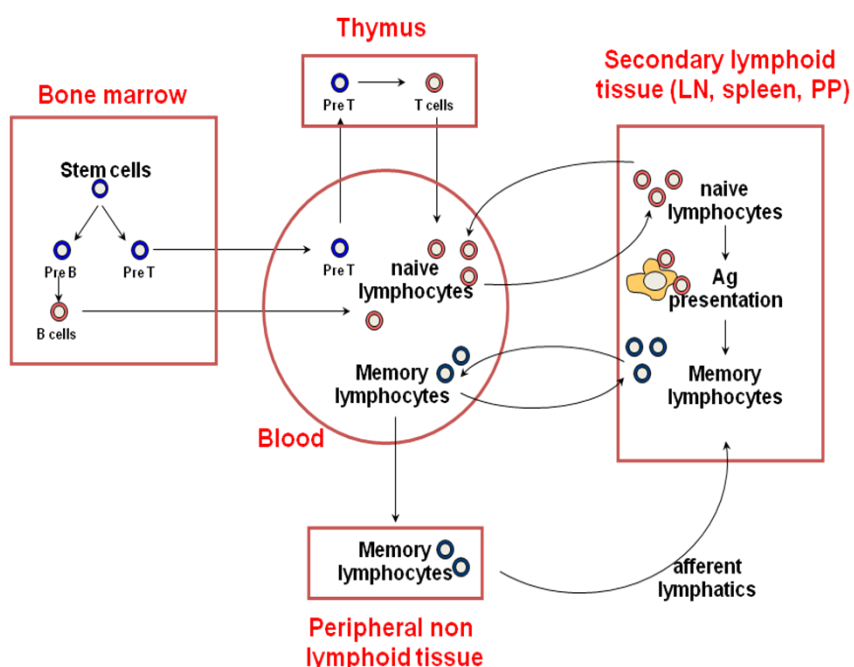
Diapo 2:

On sait depuis longtemps que les lymphocytes sont des cellules mobiles, mais elles sont aussi capables de quitter le compartiment vasculaire, aller dans les organes lymphoïdes secondaires, et revenir ensuite dans le compartiment vasculaire via le canal thoracique.

Diapo 3:

Les cellules immunitaires ont besoin de communiquer soit de manière directe, soit grâce à l'échange de molécules solubles dans le micro environnement, ce qui leur permet de se différencier, de maturer et d'acquérir de nouvelles propriétés.

Elles doivent aussi être capables de se mobiliser en permanence, pour ainsi assurer un système de surveillance aussi efficace que permanent. Elles utiliseront soit le sang, soit la lymphe, comme moyen de circulation.



Diapo 4: Les lymphocytes naissent dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse). Les lymphocytes B sont capables de maturer dans la moelle osseuse (et pas les T, qui sortent immatures et doivent maturer dans le thymus), puis via le sang, les lymphocytes naïfs vont passer dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglion, la rate, ou encore plaques de Payer) où ils vont pouvoir rencontrer l'antigène, qui leur est présenté par les cellules dendritiques.

Une fois l'antigène rencontré, les lymphocytes sont activés, vont proliférer et se différencier en cellules effectrices et mémoires, puis vont quitter l'organe lymphoïde secondaire, repasser dans le sang et aller au niveau périphérique, où se trouvent les agents infectieux afin de les éliminer, pour enfin revenir dans les organes lymphoïdes secondaires via les lymphatiques.

Si jamais il n'y a pas présentation d'antigène au lymphocyte, les lymphocytes vont rester naïfs, et entretenir un aller-retour entre compartiment vasculaire et organe lymphoïde secondaire, et ce, jusqu'à leur mort ou jusqu'à ce qu'il rencontre l'antigène. Le passage au niveau des organes lymphoïdes secondaires se réalise à partir des veinules post-capillaires.

Diapo 5:

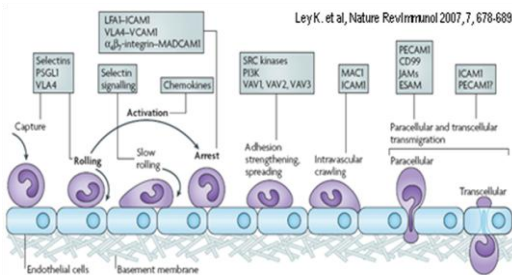
Ici on reconnaît bien le ganglion avec les vaisseaux lymphatiques afférents et efférent, et les HEV (High Endothelial Venules = veinules post-capillaires).

Les naïfs sont capables de sortir dans le lit vasculaire (via les veinules post-capillaires) notamment grâce à des molécules d'adhérence mais aussi grâce à des facteurs chimiotactiques, pour ensuite rentrer dans un organe lymphoïde secondaire. (*tout ce qui sera dit sur le ganglion dans le cours, sera aussi vrai pour les autres organes lymphoïdes secondaires à quelques nuances près*).

Les CPA vont aussi rentrer dans ces organes lymphoïdes, par le même type de mécanisme que les lymphocytes (*détaillé plus loin*), sauf qu'elles rentrent par les lymphatiques afférents et non par les HEV.

Les cellules T et les cellules dendritiques (CPA) vont pouvoir aussi se rencontrer, et en conséquence, les cellules T seront activées et vont quitter le ganglion, utiliser la circulation lymphocytaire en direction des tissus.

II/ La circulation des lymphocytes



Diapo 7:

Les lymphocytes sont capables de quitter le compartiment vasculaire en interagissant avec les cellules endothéliales en s'y attachant, en s'enroulant sur l'endothélium, s'arrêter, puis le traverser.

Ces cellules se retrouvent ensuite dans le tissu et vont commencer à s'y déplacer.

Elles se déplacent vers des substances spécifiques qui

vont les attirer lors d'une réaction inflammatoire par exemple; ou bien si l'on se trouve dans un ganglion (où l'on sait qu'il existe des zones T et B dépendantes), des substances spécifiques de ces zones vont attirer les cellules T ou B.

Diapo 11:

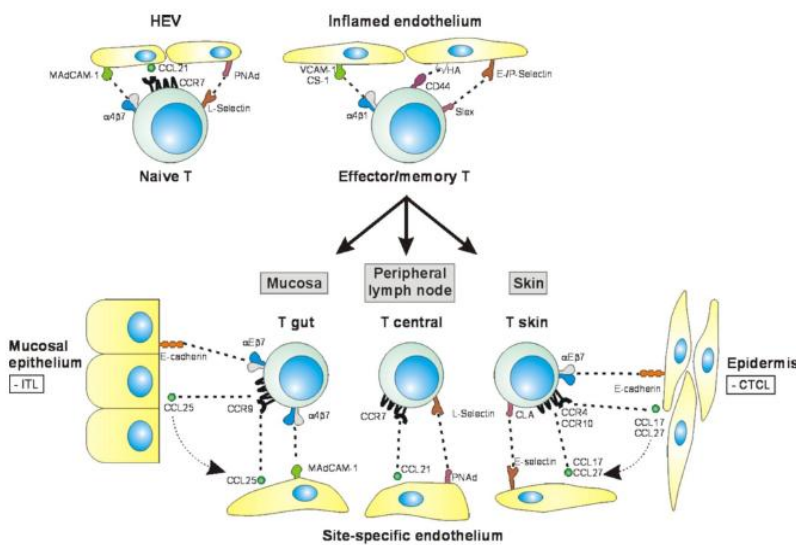
Comme on a besoin d'avoir des lymphocytes à un endroit donné et à un moment donné, il est évident que l'expression de toutes les molécules, qui permettent de diriger les lymphocytes (soit vers une zone T dépendante, B dépendante, zone inflammatoire etc...) va être différente selon le type de lymphocyte.

En effet un lymphocyte naïf n'aura pas la même expression de leur récepteur qu'un lymphocyte mémoire, ou encore un lymphocyte mémoire ayant un tropisme pour aller au niveau de la peau, n'aura pas le même type de

récepteur qu'un lymphocyte mémoire ayant un tropisme pour aller au niveau du tube digestif.

Un lymphocyte a un récepteur pour un antigène donné, mais il est important que son récepteur le dirige vers l'endroit où il aura le plus de chance de rencontrer l'agent infectieux !

(Les lymphocytes ayant un récepteur pour le HBV, il est évident qu'il est dans l'intérêt de l'organisme que le lymphocyte se dirige vers le foie, plutôt qu'un autre tissu!).



Diapo 12:

Dans les vaisseaux, les lymphocytes sont emportés un torrent avec des forces de cisaillement comparables (à une plus grande échelle) au *jet d'eau du lac de Genève (hauteur de 150 m)*, cela rend donc délicat l'adhérence des cellules immunitaires à l'endroit où elles doivent se rendre.

Il faut donc un moyen, pour diminuer ces forces de cisaillement; il y a deux façons (au niveau des capillaires) :

- le flux est beaucoup plus lent
- il peuvent se dilater (voir diapo, images B-D), en effet lors d'une inflammation au niveau de la peau vous êtes rouges, c'est chaud, car il y a une vasodilatation ce qui favorisera le passage des lymphocytes du compartiment vasculaire au tissu.

III/ Molécules impliquées dans le phénomène d'adhérence

1°) Les sélectines

Diapo 13 :

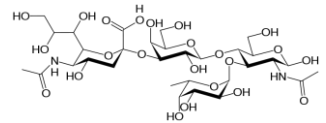
Il existe trois types de sélectines : L , E et P-sélectines

(L : sur les Leucocytes, E : sur l'endothélium, P : sur les Plaquettes).

Elles sont impliquées dans le ralentissement des lymphocytes. Si on n'a pas, le lymphocyte a du mal à ralentir et donc s'arrêter et ne peut alors pas pénétrer dans le tissu.

Ce sont des récepteurs, qui reconnaissent les motifs sucrés (le sLe^X : sialyl Lewis^X) retrouvés énormément sur leurs ligands.

Les P-sélectines ne sont retrouvés sur les plaquettes (et cellules endothéliales) que lors de l'inflammation.



2°) Les intégrines

Diapo 14

Ce sont des hétérodimères ($\alpha\beta$), avec plus d'une vingtaine décrites à l'heure actuelle, et elles sont présentes dans l'ensemble des cellules de l'organisme sauf les globules rouges.

Connaître au moins 3 intégrines de la famille $\beta 2$ (LFA-1) : seulement chez les leucocytes; et de la famille $\alpha 4$ ($\alpha 4\beta 1$: VLA-4 et $\alpha 4\beta 7$).

Diapo 15:

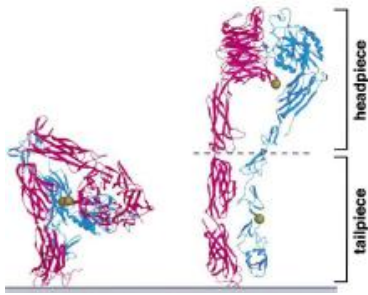
Les intégrines sont responsables de l'arrêt ferme des lymphocytes au niveau de l'endothélium.

A l'état basal, elles sont dans un état de basse affinité pour leur ligand, et elles vont être activées très brutalement, en changeant de conformation afin de reconnaître et de fixer leur ligand au niveau de l'endothélium, pour ensuite arrêter le lymphocyte.

Les ligands sont :

- des protéines de la MEC (fibronectine, thrombospondine, vitronectine, collagène)
- des molécules de surface : familles des CAMs

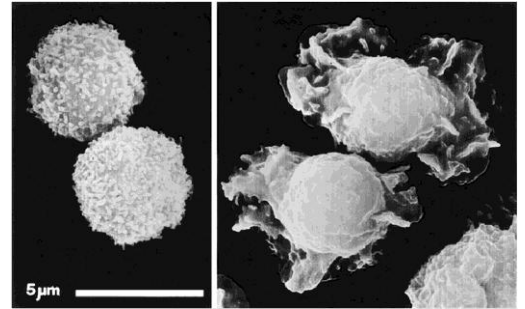
Diapo 16:



A gauche : intégrine non activée (basse affinité) et à droite, l'intégrine est activée (par des signaux intra-cellulaires), cette intégrine se déplie et libère le site capable de fixer le ligand permettant ainsi une forte adhérence.

Voici ici des images de leucocytes :

- à gauche des leucocytes non activés
- à droite, des leucocytes activés qui forment des prolongements permettant leur adhérence contre la paroi.



Diapo 17:

Les intégrines n'ont pas seulement un rôle de "colle", elles transmettent aussi des signaux impliqués dans : la réorganisation du cytosquelette, motilité, survie cellulaire...

Ne pas oublier que ces intégrines se situent sur l'ensemble des cellules de l'organisme, par exemple vous avez sûrement vu que ces intégrines ont également un rôle au niveau des plaquettes lors de la coagulation.

Il existe une série de déficit due à l'absence d'intégrine (mutations génétiques) :

- l'absence d'intégrine ($\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$) sur les plaquettes entraîne une coagulopathie
- au niveau de la peau, l'absence d'intégrine entraîne un décollement de cellules → formation de bulles

Diapo 18-19 :

Le LAD est un déficit extrêmement rare. Ce sont des intégrines de la famille des β2 qui sont absentes, les cellules sont donc incapables de s'accrocher sur l'endothélium et ne peuvent pas passer dans les tissus.

Ne pas oublier que les infections sont présentes dans les tissus (et non dans le sang !) Donc on aura ici tous les signes de l'infection, mais sans pus puisque les polynucléaires n'ont pas pu rentrer dans les tissus.

3°) Les chimiokines

a) Définition et rôles

Diapo 20 :

Dans le flux circulatoire, les lymphocytes ne peuvent pas migrer n'importe où.

En effet, ils sont attirés à des endroits particuliers de l'organisme par des facteurs spécifiques que sont les chimiokines.

Il en existe un grand nombre (plus d'une cinquantaine); ce sont des petites molécules sécrétées (sauf 2) dans le torrent circulatoire.

Diapo 21 :

On voit ici un bout de thymus (en haut à droite des images), et si l'on met (dans une boîte avec du milieu de culture) une chimiokine spécifique des thymocytes on voit (image de droite) les cellules qui sortent du thymus.

Cela met donc bien en évidence le pouvoir de ces chimiokines qui est d'attirer les lymphocytes dans un endroit donné.

Diapo 22:

Ces chimiokines sont capables d'activer les intégrines et donc d'induire une adhérence forte. En particulier lors de l'inflammation, leur sécrétion est augmentée ce qui permet d'avoir un afflux de cellules immunitaires vers le site inflammatoire.

b) Classification

Diapo 23 :

La fractalkine est la seule chimiokine à être transmembranaire.

On peut classer les chimiokines en 3 types :

- inflammatoires (ou inductibles) : elles ne sont pas sécrétées au niveau basal
- homéostatiques : elles sont sécrétées en permanence (pour attirer les lymphocytes au niveau des organes lymphoïdes secondaires); si on regarde un ganglion, il n'a pas d'existence en lui-même, c'est-à-dire que les constituants sont là et ne bouge pas. On a en permanence, des cellules qui passent par le ganglion et repartir, il n'y a rien dans un ganglion, à part des fibres qui permettent d'avoir une structure, tout le reste est "virtuel, volatil"; cela est dû à la présence de chimiokines homéostatiques.

Si par exemple sur des rats, on réalise des KO de chimiokines (inactivation du gène codant pour une chimiokine constitutive), on aura alors des ganglions et une rate (*l'organe, pas l'animal ^^*) de petite taille, ce qui entraînera une absence de réponse immunitaire

- doubles fonctions

Diapo 24 :

On voit ici la présence des 4 cystéines avec les ponts disulfures, on ne retiendra que les familles des CXC et CC chimiokines.

La fractalkine (en bas à droite) est la seule à être transmembranaire.

On voit également la lymphotactine (en bas à gauche).

Diapo 25 :

Les chimiokines homéostatiques sont également appelées "Housekeeping" car elles maintiennent vraiment l'architecture du ganglion en bon état, attire les cellules là où elles doivent aller etc... (on parle du ganglion mais cela est vrai pour les organes lymphoïdes secondaires en général)

Diapo 26:

Elles sont synthétisées, et sécrétées, mais ne sont pas emportées par le torrent circulatoire, car elles peuvent s'accrocher à des sucres, ce qui va créer un gradient de chimiokines.

Ce gradient est détecté par le lymphocyte, et cela va lui permettre de "remonter la piste" afin d'atteindre sa cible.

c) Récepteurs des chimiokines

Diapo 27 :

Les couples chimiokine-récepteur ne sont pas très fidèles, pas très spécifiques, donc on a un système complexe, mais aussi modulable pour avoir accès à des fonctions extrêmement fines, ce qui permet d'adresser les cellules à un endroit donné et à un moment donné.

Ces récepteurs peuvent aussi être des récepteurs pour des agents infectieux (HIV par exemple).

Diapo 28 :

Elles ont aussi un rôle dans la maturation du système nerveux (exemple dans le cerveau de rat)

d) HIV et chimiokines

Diapo 29:

Ils peuvent être des récepteurs pour des agents infectieux (HIV par ex).

On s'est aperçu depuis longtemps que des facteurs synthétisés par les lymphocytes CD8, capables de bloquer l'entrée du HIV dans les autres cellules.

En fait, cela correspondait aux chimiokines, donc trois : le RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β .

Pour rentrer dans une cellule, le VIH a besoin du CD4, mais pas seulement (comme on l'a vu en virologie); il existe aussi des co-récepteurs indispensables à son entrée, ces mêmes co-récepteurs sont des récepteurs de chimiokines : CXCR4 et CCR5

Question : pourquoi ne pas donner plein de chimiokines à un séropositif ? :

- les couples chimiokines-récepteurs ne sont pas spécifiques

- les chimiokines ne sont pas toutes anodines (chimiokines inflammatoires) et miment des réactions inflammatoires .

Diapo 30:

L'HIV utilise l'un des trois récepteurs de chimiokines au niveau du lymphocyte CD4 pour rentrer et injecter son matériel génétique.

Diapo 31:

Certaines personnes seraient bien mieux protégées que d'autres face au HIV, notamment grâce à une mutation d'un récepteur : le CCR5 qui dans ce cas ne peut plus remonter à la membrane, donc le HIV ne pourra pas s'y adhérer.

Diapo 32 :

Pas très important..un patient traité pour un HIV qui développe une leucémie aigue.

On a dû alors arrêter le traitement HIV, et lui faire une greffe de moelle pour sa leucémie.

Or, le donneur de moelle est compatible mais muté delta32, ce qui a impliqué que le HIV n'arrivait plus à se redévelopper derrière ! Ceci illustre bien l'importance des récepteurs chimiokines !

4°) Conclusion

Diapo 33 :

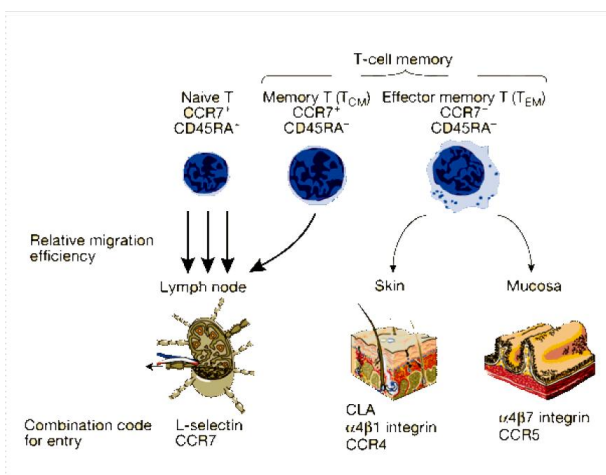
Les lymphocytes, qu'ils soient naïfs, mémoires, ou effecteurs, qu'ils aillent vers la peau, ou bien encore dans le tube digestif, obéissent à des fonctions différentes avec des arrières pensées différentes; pour ce faire ils portent donc des molécules différentes. D'une part les molécules d'adhérence, d'une autre part les récepteurs de chimiokines, leur permettent de se diriger de manière spécifique.

Les cellules naïves sortent de l'organe lymphoïde primaire, passe dans le sang, puis dans l'organe lymphoïde secondaire, si elles ne rencontrent pas l'antigène, repassent dans le sang pour aller dans un autre organe lymphoïde secondaire.

Pour cela elles ont un pattern relativement simple de molécules d'adhérence, avec essentiellement une sélectine (L), une intégrine (LFA-1) et un récepteur pour une chimiokine (CCR7).

Concernant les sélectines, après maturation des lymphocytes, elles peuvent disparaître, ce qui entraîne comme conséquence "l'expulsion" du lymphocyte, du lieu où il était normalement attribué pour aller en périphérie.

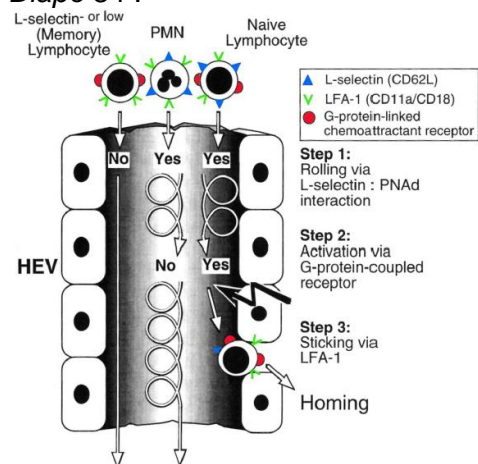
Analogie : vos parents, quand vous êtes grands, et qu'ils en ont assez de vous voir, et bien ils vous foutent dehors, on supprime les clés et on change la serrure.



De ce fait ces lymphocytes ne peuvent plus rentrer dans le ganglion, (du moins par les HEV). Comme toujours les choses sont un peu plus compliquées, en effet un lymphocyte mémoire répond beaucoup plus rapidement qu'un lymphocyte naïf, ce serait donc dommage qu'un lymphocyte mémoire ne puissent plus rentrer dans le ganglion pour pouvoir rencontrer un antigène amené par un une cellule dendritique. Donc certaines cellules mémoires que l'on appelle les centraux mémoires (T_{CM}), possèdent une expression de molécules de surface très proche de celle des cellules naïves, et vont utiliser le même circuit que les cellules naïves et rentrer dans le ganglion; ce sont des cellules très réactives, et on va leur présenter les antigène, ce sont des sortes de "super lymphocytes" qui vont aboutir à une réponse immunitaire très efficace.

De l'autre coté, les lymphocytes mémoires à qui on a interdit de revenir dans le ganglion, sont des cellules effectrices/mémoires (T_{EM}) au niveau périphérique, et eux aussi vont être capables de répondre de manière efficace et rapide; cela va permettre de tenir "le bateau dans la baie" et donc de bloquer l'infection, le temps que d'autres cellules T se développe.

Diapo 34 :



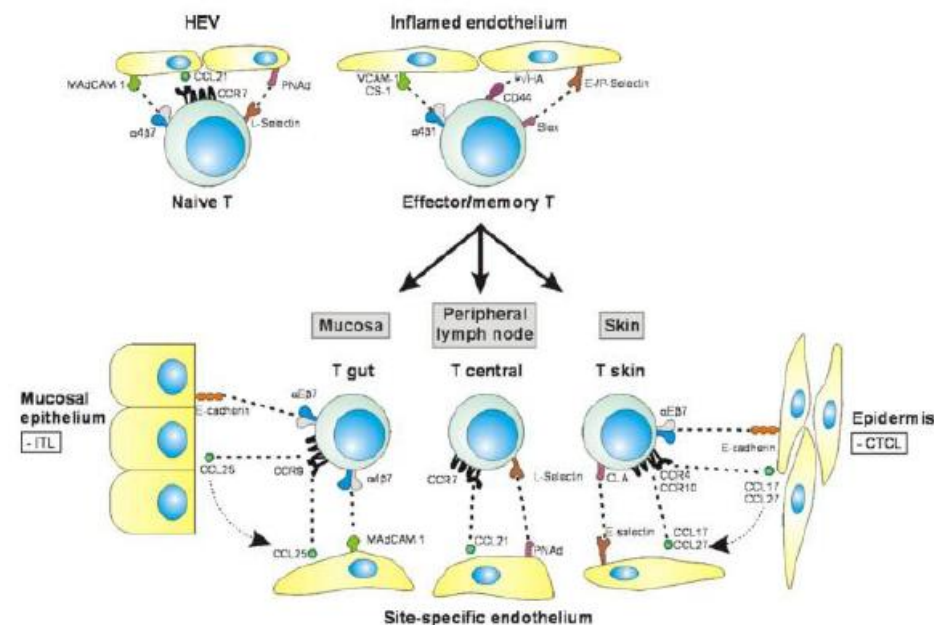
On voit ici qu'avec le jeu des molécules de surface, pourquoi certains lymphocyte rentrent et pas d'autres. Les lymphocytes naïfs rentre dans le ganglion parce qu'ils ont la bonne sélectine, intégrine et le bon récepteur pour la chimiokine qui est fabriqué dans le ganglion; ils sont capables de se ralentir, rouler puis d'être activé et traverser.

On sait que dans un ganglion il n'y a pas de polynucléaire (PMN : PolyMorphoNuclear), et pourtant il passent dans le HEV, en effet ils ont la sélectine donc il peuvent rouler, ils ont également LFA-1, mais ils n'ont pas le bon récepteur pour la chimiokine, du coup il n'ont pas la possibilité d'activer l'intégrine LFA-1 pour pouvoir rentrer.

Comme expliqué précédemment, un lymphocyte mémoire standard, ne possède plus la sélectine donc n'est plus capable d'interagir avec l'endothélium et va donc passer son chemin.

Diapo 35 :

Ailleurs c'est exactement pareil, c'est vrai pour la peau, tube digestif etc...



IV/ Mécanismes impliqués dans les maladies inflammatoires





Diapo 36 :

Ici on a quatre pathologies TH₁ et TH₂ : la dermatite atopique, l'asthme, la sclérose en plaques, et la maladie de Crohn.

On voit bien que les mécanismes sont les mêmes (mais avec des molécules différentes), on a bien nos sélectines, intégrines et récepteur pour chimiokines.

Attention dans le cas de maladies inflammatoires, ce qui est embêtant est que les lymphocytes vont continuer à venir et à rester et par eux-mêmes vont générer une vraie pathologie.

Diapo 37 -38 :

	Monocyte, neutrophil, T cell, eosinophil	MCP-1, MIP-1 α , eotaxin, IP-10, interleukin-8
	T cell, neutrophil	MCP-1, IP-10, MIP-1 α , GRC- β , interleukin-8
	Neutrophil, monocyte	Interleukin-8; GRC- α ; MCP-1; MIP-1 α , -1 β
	T cell, monocyte	MCP-1, IP-10

Si on est capable de moduler ce système de molécule d'adhérence, de réception de chimiokines, et bien on est également capable de rediriger les lymphocytes vers certains endroits et donc de contrôler un certain nombre de pathologies.

Ces types d'immunothérapies marchent plutôt bien dans les modèles expérimentaux, tandis que chez l'homme les résultats sont assez décevants par exemple dans les syndromes d'ischémie-reperfusion.

Sinon cela marche bien pour le psoriasis, mais aussi quand on utilise les $\alpha 4$ intégrines .

Diapo 39 :

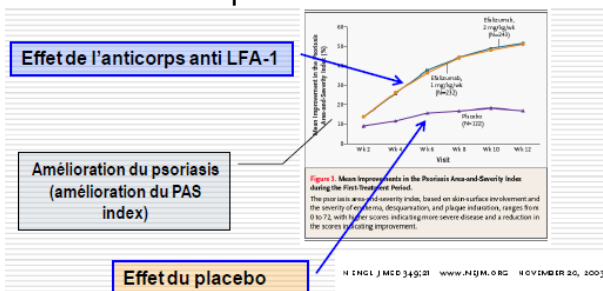
Ici on peut voir tous les essais qui sont en cours.

1°) Le psoriasis

Diapo 40 :

Maladie incurable avec des formes bénignes et sévères.

On utilisait un anticorps dirigés contre l'intégrine LFA-1, car on voulait bloquer les T actifs infiltrés au niveau de la peau.



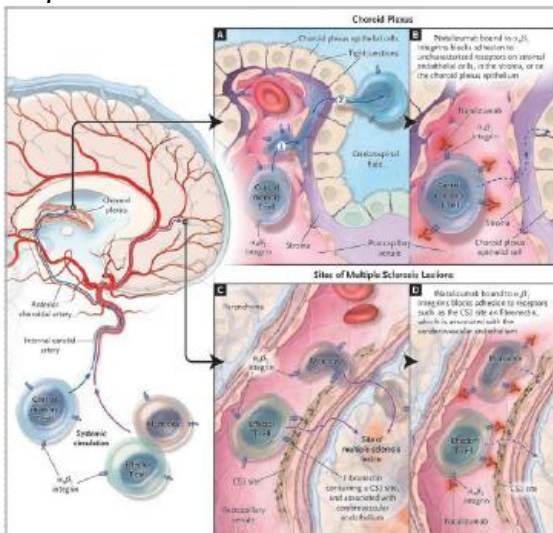
En ordonné on a la PAS index qui permet de quantifier la maladie, et on voit que plus on utilise l'anticorps anti LFA-1, plus l'amélioration du PAS index augmente par rapport au placebo.

Donc cela montrait que lorsqu'on empêche les lymphocytes de rentrer dans la peau, ce type d'infection pouvait (à défaut d'être guéri) être soulagée.

Cette technique était efficace pour les lymphocytes se dirigeant vers le site inflammatoire, mais cela l'était aussi pour les lymphocytes qui nous protègent contre les infections virales c'est pourquoi ce traitement a été retiré du marché en 2009.

2°) La sclérose en plaque

Diapo 41 :



C'est à peu près le même mécanisme, on voit qu'au niveau des plexus choroïdes, on a des HEV (comme au niveau du ganglion) où des lymphocytes T_{CM} vont aller se balader dans le LCR. On ne connaît pas toutes les molécules impliquées, cependant on est sûr que l'intégrine $\alpha 4$ est impliquée.

Vous savez (ou pas) que la sclérose en plaque est une maladie inflammatoire du SN; en effet en rentrant dans le tissu nerveux les lymphocytes vont attaquer la gaine de myéline autour des nerfs, donc on rejoint bien ce qu'on disait tout à l'heure à propos de la part de responsabilité des lymphocytes dans les maladies inflammatoires qui ne sont pas forcément causées par un agent extérieur.

Diapo 42 :

Il y a 20 ans, sur des modèles animaux, il a été démontré qu'il y avait des lymphocytes rentrant dans le SN et que lorsqu'on bloquait l'intégrine $\alpha 4$ et donc l'entrée des lymphocytes, on avait des lésions moins importantes que chez les animaux traités par placebo.

Une étude en 2003 a été réalisée chez l'homme, 213 patients ont été suivis, traités avec soit un placebo, soit avec un anticorps anti $\alpha 4$ et ils ont observé l'apparition de nouvelles lésions dans les deux groupes.

On voit qu'avec le placebo, les lésions apparaissent au fur et à mesure de l'avancement de la maladie, en revanche avec l'anticorps, le nombre de lésions est largement diminué.

Dans ce cas, il y a également eu l'apparition d'effets secondaires (patient atteint de PML, qui est un virus) pour la même raison que tout à l'heure, qui est qu'au niveau des plexus choroïdes il y a des lymphocytes centraux mémoires qui nous protègent. Probablement que la moitié d'entre nous est infecté par ce virus (l'état latent), et ces lymphocytes empêchent l'émergence, on comprend alors bien que si on bloque avec l'anti $\alpha 4$, on empêche les T_{CM} d'aller patrouiller dans le SN et cela favorise l'émergence du virus.

VII/ Rôle du microenvironnement

Diapo 43 :

Il existe deux types de site d'entrée :

- ceux où n'importe quel lymphocyte rentrent sont appelés les tissus en entre "libre", donc un lymphocyte mémoire pourrait y rentrer par exemple.
- ceux à entrée "restreinte", ce sont des sites où pour pouvoir rentrer, il faut avoir le bon couple de récepteur de chimiokine pour reconnaître la chimiokine du tissu, la bonne molécule d'adhérence pour reconnaître le ligand exprimé par les cellules endothéliales etc... On retrouve des sites comme la peau, le tube digestif ou encore le SN.

Diapo 44 :

Pourquoi un lymphocyte mémoire, reconnaissant le VHB, ira spécifiquement au niveau du foie? Est-ce que lors de la génération des TCR (réarrangement aléatoire), on aura bien couplé au TCR des molécules d'adhérence spécifiques lui permettant de se diriger au niveau hépatique?

EN FAIT NON!

C'est grâce au microenvironnement, c'est le lieu où les lymphocytes sont élevés (*analogie : si vous êtes élevés dans le 16ème arrondissement, vous n'allez pas avoir accès aux mêmes chances; en revanche quand on vous prend beaucoup plus tard, vous êtes différents, vous avez appris différentes choses, parlez pas de la même manière*).

Selon le microenvironnement dans lequel les lymphocytes sont élevés, ils ne vont pas se comporter de la même façon; par exemple si on se trouve dans un microenvironnement au niveau du tube digestif, ou encore au niveau de la peau, et bien on va modifier les cellules naïves.

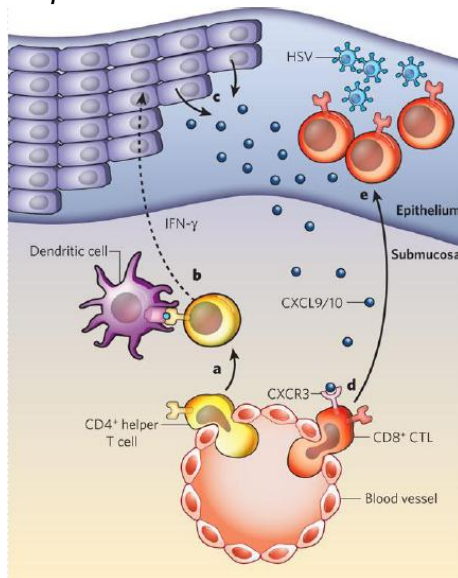
En d'autres termes, les cellules naïves n'ont pas de pattern spécifique de molécules d'adhérence, elles circulent de manière aléatoire, en allant d'organe lymphoïde secondaire à un autre jusqu'à être activée en rencontrant un antigène.

Généralement, une cellule dendritique migrant vers un ganglion drainant le tube digestif, on se doute bien que cette cellule dendritique ont rencontré des composants du tube digestif (même chose pour la peau); en gros la cellule dendritique migre vers l'organe lymphoïde secondaire le plus proche.

Du coup si on a un lymphocyte naïf, rentrant dans un ganglion drainant le tube digestif, on va lui présenter des antigènes récupérés au niveau du tube digestif, et si le TCR du lymphocyte naïf reconnaît l'antigène, alors le lymphocytes naïfs va devenir actif (sinon il reste naïf et repart).

Une fois la cellule différenciée, elle va exprimer des récepteurs de chimiokines et des molécules d'adhérence spécifiques du tube digestif; donc lorsque l'antigène va revenir, entre temps on aura eu des lymphocytes mémoires datant de la dernière présentation de ce même antigène, ces lymphocytes mémoire (je suppose qu'il parle de lymphocyte T_{CM}) possède le pattern de molécules de surface (tout ce qu'il lui permettra de rentrer dans le ganglion, puis de s'occuper de l'antigène) lui permettant de se diriger au niveau du ganglion du tube digestif, et donc on sera plus efficace.

Diapo 45 :



Il n'y pas que le microenvironnement, qui rentre en compte; en effet les lymphocytes sont des cellules qui travaillent ensemble : au niveau la peau qui est ici infectée par un virus, les lymphocytes vont débarquer (on a des CD4, et des CD8); les CD4 vont aller sécréter des IFN- γ (cytokine incitant les cellules infectées par le virus à produire des chimiokines attirant les CD8), et donc les CD8 vont migrer vers le site où se trouve le virus et le combattre.

Diapo 46 :

Pas d'intérêt pour le cours, juste pour de la culture générale.

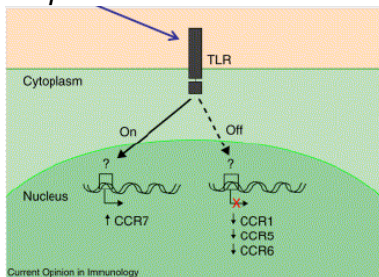
VII/ Chimiokines et immunité non spécifique

Diapo 47 :

Le système immunitaire n'est pas composé seulement de l'immunité spécifique (ou acquise), il ne faut pas oublier l'immunité non spécifique (ou innée), car il existe un lien étroit entre ces deux systèmes.

Les cellules dendritiques, sont en fait le poids central de la réponse immunitaire, capables d'être activés par les dérivés microbiens; une fois activées, elles vont modifier l'expression de leur molécule d'adhérence et de leur récepteur de chimiokine afin de pouvoir se diriger vers l'organe lymphocytaire secondaire et présenter l'antigène au lymphocyte (qui lui aussi migre vers l'organe lymphoïde)

Diapo 48 :

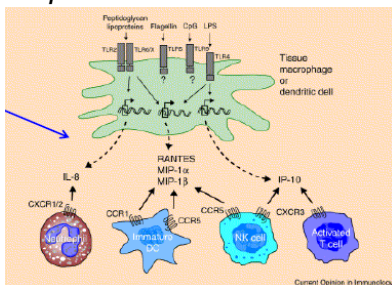


L'activation des TLR (que l'on retrouve sur les cellules dendritiques) va moduler au niveau des gènes l'expression des récepteurs de chimiokines, certains seront induits, tandis que d'autres réprimés.

Diapo 49 :

Si on fait le tour, on commence par les cellules dendritiques produites au niveau de la moelle, quitter le sang pour aller au niveau périphérique (la peau, le tube digestif...), une fois activée (par la fixation d'un antigène) elles vont migrer au niveau central (organe lymphoïde secondaire) et puis présenter l'antigène au lymphocyte.

Diapo 50 :



Sur un site inflammatoire, la cellule dendritique peut fabriquer plusieurs chimiokines capables d'attirer pleins de cellules du SI : les polynucléaires, les NK ... Cela va permettre d'obtenir une réponse immunitaire qui n'est pas restreinte au lymphocyte, en effet plus il y aura de types cellulaires différents, meilleure sera la réponse immunitaire.

Diapo 51 :

Il n'a pas fait de commentaire sur cette diapo, mais apparemment les cellules T peuvent aussi sécréter des chimiokines et recruter d'autres cellules immunitaires.

VIII/ Athérosclérose et cancer

1°) Athérosclérose

Diapo 52 :

On pense souvent que l'athérosclérose est une maladie métabolique, c'est pas que cela, c'est aussi une maladie inflammatoire. En particulier, parce que les lymphocytes et monocytes vont pouvoir arriver au niveau de l'endothélium et sous-endothélium, et vont être activés et déposer des contenus qui vont contribuer à la formation de la plaque athéromateuse.

2°) Chimiokines et cancer

Diapo 53 :

De très nombreux cancers humains vont être capables de développer un réseau complexe de chimiokines et de leur récepteurs, pour essayer de tirer à leur profit une machinerie qui à la base était prévue pour les détruire.

Cela va donc entraîner des conséquences multiples.

Diapo 54 :

Il a lu la diapo.

On peut juste comprendre pourquoi les ganglions, le foie, les poumons et la moelle osseuse sont des sites spécifiques métastatiques du cancer du sein, car on y retrouve les chimiokines des cellules tumorales exprimant le CXCR4 et le CCR7.

Même chose pour le mélanome, avec expression de CCR10 en plus (chimiokine CTACK au niveau de la peau)

Diapo 55 :

Sur le diagramme de gauche, on voit une comparaison entre une cellule mammaire tumorale et normale, chacune exprimant des quantités différentes de CCR7 et CXCR4.

Sur l'index métastatique (en bas à droite), on peut voir qu'en utilisant des anticorps anti-CXCR4, on arrive à réduire la quantité de métastase.

Diapo 56 :

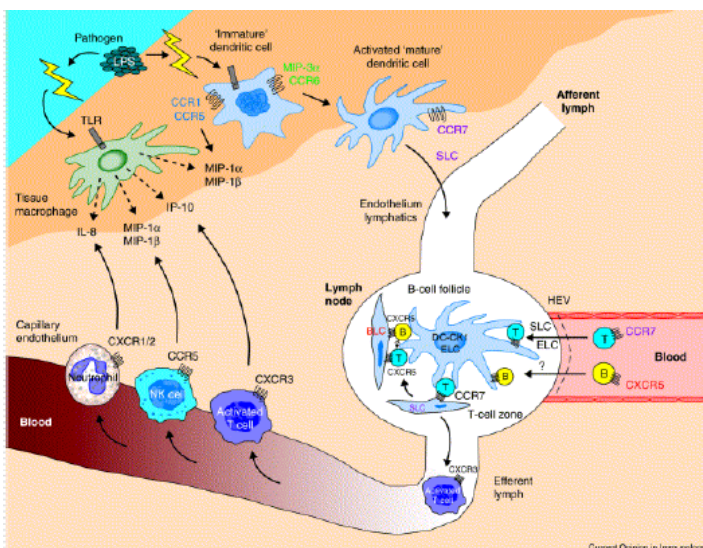
Image A : vaisseau sanguin normal

Image B ; vaisseau sanguin altéré par une tumeur, on voit des surexpressions de molécules, d'autres qui sont absentes, tout cela pour perturber l'arrivée des lymphocytes au niveau de la tumeur. Quand il y a une infiltration leucocytaire, selon le type de lymphocyte qui infiltre la tumeur, le pronostic est totalement différent.

Diapo 57 :

Bien évidemment, ne résumer pas la seule implication des molécules d'adhérence dans la formation des cancers, il a aussi plein d'autres facteurs qui rentrent en compte (altérations génétiques, microenvironnement...)

IX / Conclusion



Si vous comprenez ce schéma, vous savez à peu près tout le cours :

on est au niveau périphérique, avec un pathogène qui entre et qui excite les cellules dendritiques (en périphérie); une fois activée, elle module leur expression de récepteur de chimiokine et peuvent se déplacer vers le ganglion (ou plaque de payer). De l'autre côté on a les lymphocytes qui vont arriver, attirés eux aussi par les chimiokines pour rencontrer l'antigène et enchaîner avec activation, prolifération etc...