

bernardg@unice.fr

Histoire + fondement :

Immunis : libre de, indemne de

Observation : sujet ayant survécus à maladies transmissibles (rougeole , varicelle , variole) → état de résistance qui les rendent insensibles à une réinfection (depuis l'Antiquité)

Immunité ↔ se libérer de ce que l'organisme reconnaît comme néfaste (virus , bactéries = délétères ; organes = bénéfiques)

→ très proche de l'émergence de la vaccination = protection contre organisme infectieux étranger qui lui est nocif

1^{er} contact : dvlpt maladie non létale → 2^e infection par le mm agent : protection pour certains individus

18^e siècle : **variolisation** au moyen orient (Europe / Lady Montagu) ↔ éviter symptômes maladie

1796 : naissance de la vaccination / Edward Jenner (vaccin de la vache) pour variole -> inoculation liquide de pustule -> infc° par le virus de la variole → Vaccination / Pasteur

→ protection contre organismes étrangers (observation +++)

1880 : Pasteur = atténuation choléra des poules

1885 : vaccination contre le rage

1884 : Metchnikoff = phagocytose

1890 : Von Behring Ac / Koch = Hsensibilité

1895 : Bordet = le complément (fondamental dans réponse immune)

1897 : Erlich = chaînes latérales (+ précise de la notion d'Ac)

→ 19^e siècle : dvlpt immunologie + hématologie = immunohématologie (vaccination , Hsensibilité , phagocytose , Ac , le complément)

→ 20^e siècle : transfert de l'immunité (Hsensibilité retardée médiée par les cellules + sélection clonale)

(cellules immunocompétentes : 1959 = tardive)

1921 : Prausnitz et Kustner transfert de l'hypersensibilité par le sérum

1942 : Landsteiner et Chase transfert hypersensibilité retardée par les cellules

1958 : Burnet : sélection clonale

1959 : Gowans : lymphocytes = cellules immunocompétentes

Anaphylaxie Richet – Portier : chien + poison de méduse

→ **OBSERVATION**

Système immunitaire :

Existence SI efficace condition sine qua non de la survie des êtres vivants -> si pas de SI → mort

(LFA1 : accrochage cellule à l'endothélium -> si pas présente -> grave)

Si tout paramètre fonctionne mais mal = immunodéficience acquise car virus attaque (ex : HIV) → difficile d'éliminer effets du virus → mort

Grandes propriétés :

- **spécificité** : mettre en place réactions spécifiques qq soit agresseur extérieur à lui , non connu pour lui

Certains agents infectieux : habileté pour détourner le SI (VIH) + échappent à destruction (dvlpe séquence AA -> dans vésicules cellulaires -> destruction → motifs non montrés au cellule devant répondre)

- **mémoire** : Complexité , partage avec SNC (aucun autres syst vgtfs)

Si réponse contre agent infectieux constant -> immunisation (vaccination naturelle)

- **tolérance** : immunité efficace sans destruction de l'organisme , tolérance au soi

Lutte contre agents , -> rupture de tolérance , reconnaissance tissus qui nous sont propres

Maladies auto immunes = auto Ac produits contre les tissus (lupus , diabète , myasthénie)

Anaphylaxie = réaction violente de l'organisme contre lui-même après rencontre d'un allergène

Evolution maladie infectieuse : mise en place du SI :

Défenses naturelles déficientes (ex : peau) : agent infectieux → incubation : mise en place **immunité naturelle humorale et cellulaire = 1^e phase de défense** -> dure pendant les symptômes -> mise en place **immunité spécifique humorale + cellulaire** (~ 1 sem)

Immunité naturelle humorale + cellulaire				Immunité spécifique humorale + cellulaire
Agent	→	Symptomes	→	Convalescence
	Phase d'invasion		Phase de régression	

→ 2^e contamination par le meme virus : pas de symptômes

→ 2^e contamination par autre virus : meme cascade : immunité naturelle -> spécifique , symptômes , régression

Acteurs du SI :

facteurs solubles (humoral) + cellules

→ Cellules souches hématopoïétiques → génér° cellules effectrices

Considérer environnement des cellules : F° environnement : lignée lymphoïde / lignée de granuleux (myéloïde)

Chaque étape de différenciation : cytokines (solubles) conditionnant la ≠° ultime

→ différents environnement pour cytokines pour la différenciation

→ LT réponse inflammatoire ou allergique ⇔ dépendance environnement en **cytokines** des cellules (environnement soluble)

Intéactions physiques entre les cellules : différenciation (thymus : cell stromale → devenir cell T)

PNN : phagocytose bactéries

PNE : destructions vers parasites

PNB + mastocytes : lib° médiateurs chimique

LB : pdc° Ac

LT : attaque des cellules infectées (réponse cellulaire cytotoxique)

Monocytes : macrophages -> phagocytose

Cellules dendritiques -> présentation Ag à LT -> réponse spécifique (+ cellule myéloïde indifférenciée)

Répartition lymphocytaire : 5% sang

25% rate

70% gg lymphatiques

thymus (modification+ éduc° LT -> efficacité) + moe (producteur cellules adulte)

Cellules circulent en permanence dans l'organe lymphoïde → organes = lieu utile → besoin de bouger

→ interactions entre différents compartiments importante (-> circulation REGULÉE : **surface cellulaire + substances solubles**)

Activité HP : pdc° cellules HP un peu avant la naissance (4^e mois) = moe → diminution avec l'âge (avant : foie + rate)

Education LT pendant tout la vie

Fonctions : c souches (moe os) (++ os plats : sternum et bassin) : LT → thymus (++) -> Ac/Ag = humorale (peuvent modifier

réponse cellule B voire arrêter leur réponse = cell T régulatrice) LB → plasmocytes -> cellulaire

Filtrage à 2 niveaux : Moe osseuse : production LB = organes lymphoïdes primaires

Thymus : éducation LT

→ Rate Gg° (contact Ag / LT éduquée) MALT (tissu lymphoïde muqueuse) = initiation réponse = organes lymphoïdes 2^{ndr}

→ réponse immunitaire

Moelle osseuse : Répartie dans tous le os du corps

Accès ++ os plats

Fabric° c souches → renouvellement ++ (GR , GB , PLQ)

Localisation tissus lymphoïdes : Os

Thymus (derrière sternum)

Gg° : spfcl / pfds ++ importants ++ actifs

Thymus : Involution mais vestiges (région autour ap digestif prenant le relai ?)

Partie corticale : tissu serré (contacts inter cellulaires ++) → Milieu : médulla : moins de cellules

C souches : LT nn différencié (moe osseuse) → cortex → **95% perte de cellules entrée** → sang

→ modification LT pour reconnaissance + fonctionnement avec autres cellules organisme (cellules maj de l'HistoCmptblté)

Si pas de reconnaissance assez suffisante ou trop de reconnaissance du soi (risque mdie auto immune) → élimination

Sang périph : élimn° cellules T ayant un risque de réaction autonome trop importante

Cellules épithéliales thymiques : signaux aux thymocytes

→ **reconnaissance : signaux assez importants + contact important** (connaissance cellules, humoraux , molécules surface, régulation) → **connaissance régulation ⇔ ttt**

Cellules immunitaires → anti tumoral

Ciclosporine : toxique pour le rein + bloque l'immunité -> dvlpt cancer

Corpuscules Hassall : issue des cellules non sélectionnées (= gaspillage)

Avec le vieillissement du thymus : diminution de la taille + zone adipeuse ≠ cellulaire (mais certaines zones restent actives)

Puberté : modification thymus = involution → tissu adipeux ++ → vestiges thymiques

Organes lymphoïdes 2^{ndr} :

Gg° lymphatique : Exclusion de pathogène par phagocytose des macrophages + filtration des Ag

- Rencontre cellules Ag / LT (reconnaissance) ++

- Activation LB -> Plasmocyte ++

→ initiation de **la réponse adaptative = réponse immunitaire spécifique** ≠ innée = naturelle

(Réseau lymphatique double le syst sanguin + organisation en forme de sinus)

- Irrigation par le hile : transfert de lympho -> sang

(LT différenciés ≠ thymus)

→ circulation des cellules immunitaires permanente pour le bon fonctionnement immunitaire

Structure : cortex externe (centres germinatifs + LB) (Centre germinatif : LB + LT en interaction → signx au LB pour fabric° Ac)

Cortex prfd (LT) → **rencontre** = interaction LT thymus bien structuré avec bon Rc / cellules dendritiques pour représentation Ag

Médula (Mphages , plasmocytes) → LB ayant rencontré Ag → différenciation plasmocytes

→ interaction par contact direct ou facteurs humoraux

Rate : Filtre la circulation sanguine

Pas de vascu lymphatique

Pulpe rouge : vx , macrophages , précurseurs

Pulpe blanche : follicules lymphoïdes

Zone marginale

Amygdales : Autour de l'orifice pharyngien

Présence centres germinatifs : ++ plasmocytes : Ig A et Ig G

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses : ++ digestives (toutes les cellules immunitaires)

Maux de ventre : mdie inflammatoire bénigne → dvlpt + cancer digestif → rôle prépondérant + différenciation LT ?

Circulation lymphocytaire → modifications des cellules + interactions → endothélium vascu → foyer infectieux

→ **régulation +++**

arrêt cellules sur endothélium vasculaire + traverser barrière endothéliale :

Cellules normalement dans tissu sanguin ne peut pas s'arrêter → Diminution vitesse si **signal**

Signaux : - **facteurs solubles** émis à travers cellules endothéliales

- modification **molécules** sur cellules endothéliales

→ Endothélium inflammatoire exprime molécules reconnues par monocytes

→ roulement (dépend des molécules exprimées) → arrêt (PN ou L)

Tatonnement + roulement = sélectines ⇔ interactions endothélium + cellules sang circulant

Etalement + diapédèse = couple moléculaires = CAM (intégrines alpha 4 beta 1 / VCAM 1 - alpha L beta 2 / ICAM 2)

(normalement non expression si non inflammation)

-> Diapédèse au travers cellule ou entre les cellules

Limit° inflammation : molécules surface ou Ac inhant passage cellules vers foyer inflammatoire

(corticoïdes : baisse action syst immunitaire car L moins circulant , AINS : pb cardio vasculaire = ibuprofène)

Pb réponse inflmtoire = chronicisme

En fonction localisation + endroit d'arrêt de la cellule → pas meme jeu moléculaire (molécules surface , chémokines)

→ **++ sélectivité** expression molécules de surface pour arrêt

Migration trans endothéliale : passage des leucocytes du courant sanguin vers les tissus

Ne crée pas de brèche de la barrière endothéliale

Perméabilité vasculaire ↗ quand inflammation mais jonctions cellulaires ne sont pas altérées

Migration para cellulaire = niv jonction inter cellulaires des cellules endothéliales

Migration transcellulaire = leucocytes au travers de la cellules endothéliale

→ **évènement crucial pour surveillance immune + dvlpt inflammation**

Pls étapes molécules différentes : roulement / attachement

Adhérence ferme

Migration

In vitro : comparaison -> 3 pop° cellulaires : visualisation cellules à l'arrêt → comparaison dans quel cas arrêt important

(Ainflamatoire , inhibiteur , modifié surface cellules ...)

Après arrêt cellule sur endoth → voir influence du passage des cellules :

Comparaison ≠ types cellulaires ou ≠ conditions pour trouver fonctionnement molécules décrites (intravasation + extravasation)

→ **combinaison flux + mig° transendothéliale = dynamique**

(pas arret ferme , pas de passage)

Mig° transendothéliale : - cellules naives : à la sortie du thymus → gg° pour recontre Ag

- cellules mononucléées , PN → sites inflammatoires

- cellules souches HP CD34 (moe osseuse) → compartiments

- cellules cancéreuses → métastases

Immunité innée : = naturelle

- Capacité de l'hôte à mettre en œuvre une réponse anti infectieuse (thymus , cytokines chémokines attirent LT + ≠°)

- Due à effecteurs **préexistants (cellules ou molécules)**

- **Sans nécessité apprentissage** ou contacts antérieurs avec le mm agent pathogène (≠ LT)

= non spécifique pqq mm cellule ou mm molécule → reconnaissance ou destruction cibles différentes

- prépare l'immunité spécifique

Agression → immunité naturelle → détection protection + élimination non spécifique → réparations tissulaires
 → identification de l'agresseur = immunité spécifique → élimination spécifique
 Si continuation après réparation tissulaires → patho = chronique

Immunité innée = naturelle = non spécifique	Immunité adaptative = acquise = spécifique
Cellules : macrophages , PN, NK Molécules = défensines , IFN (interféron) Complément Réponse rapide : 1 ^{er} barrière contre pathogènes Infections répétées : identique à réponse primaire Réponse non spécifique Motifs moléculaires reconnus invariable + communs à nombre pathogènes Effecteurs = complément , cellules phagocytaires + qq cytokines	Immunité cellulaire : LT, cytokines, perforine Immunité humorale : LB, Ac 2 ^e ligne de défense : tps de latence (7 jours) Mémoire immunitaire -> tps de latence quasi nul Réponse spécifique (Ig + TCR) Propres à l'agent infectieux CTL (L cytotoxiques) , plasmocytes producteurs Ac , effecteurs innés

Infection : - Germe
 - Porte d'entrée : adhérence , pénétration , extension (ou diffusion toxine)
 - Mise en jeu de l'immunité : innée + adaptative

Moyens de défense : - barrières physique (méca , T°)
 - barrières chimiques (acides , fongicides , inhibitrices)
 - flore saprophyte
 - cellules phagocytaires
 - inflammation
 - synergie avec immunité adaptative

Barrières de défense : Peau , muqueuses, sécr° (salive , enz ...) , cellules PN + Mphages

Cellules impliquées : PN , M, LNK (cellule de l'immunité naturelle)

LNK : reconnaissance cellules tumorales pouvant échappées aux cellules du SI

Thérapie : cytokines , Ac monoclonaux , c modifiées pour réponse immunitaire contre tumeur

Cellules dendritiques : récupération pathogènes ou prendre un LT pour reconnaissance
 (il faut bcp de molécules présentant l'Ag pour reconnaissance)

Reconnaissance Ag = point crucial pour syst spécifique

Double syst cellulaire + moléculaire → reconnaissance Ag

C souches → LT → Thymus → LT éduqués Rc T pour Ag = TCR → reconnaissance peptide de l' Ag ↔ +/- répondeur (f° type de molécules , pas meme morceau de virus = Ag 8-9 AA → déterminé génétiquement)

→ LB → bourse de Fabricius ou moelle osseuse → LB avec Ig BCR → Ag entier

→ **2 réponses coexistent** (si pas activation LT pas de signal pour LB)

MOLECULES DU COMPLEXE MAJEURS D HISTOCOMPATIBILITE

= **initiation réponse immunitaire spécifique** (pas ds la naturelle car pas besoin)

→ Présentation Ag (morceau ou allo Ag)

Gène : région d'un Kr contenant information nécessaire pour permettre la synthèse d'une protéine

Allèle : deux caractères situés sur des Kr homologues (ex : GS ABO)

Haplotype : moitié du patrimoine génétique sur région donnée + hérité de l'un des parents (tous sur mm Kr) , ++ histocompatibilité , suivre durant génération ce qu'il se passe

Génotype : définition individu selon ses gènes (A/A ou A/O)

Phénotype : définition individu selon le produit de ses gènes (A)

Crossing over ou enjambement : méiose : réduction nb Kr → cellules filles : échanges matériels génétique entre 2 Kr homologues

Autogreffe : tissu d'un individu greffé sur lui-même

Allo greffe : entre indiv mm espece

Greffe syngénique : entre indiv génétiquement identiques

Xénogreffe : entre indiv especes différentes

→ **molécules d'histo compatibilité MHC : à l'origine du rejet de greffe** (pas auto greffe)

Ag peptidiques doivent devenir accessibles à Rc pour reconnaissance à LT = TCR

= Fonction assurée par **molécules** du complexe majeur d'histocompatibilité = **HLA** (CMH)

CMH :

- diversité +++
- identifié sur **leucocytes** chez l'ho = HLA
- polymorphisme -> **variabilité interindividuelle ++ pour présenter peptide donné**
- détermine acceptation / rejet de greffes entre donneurs et receveur différents

Rôle fonctionnel CMH : transmission molécule HLA (= ens de molécules différentes) à la descendance

3 classes de MHC : 1. A, B, C = MHC de classe 1 classiques (molécules types présentant Ag , polymorphiques)
F, G = non classiques (f° interaction feoto maternelle)

2. expression cellulaire différente + association molec particulière

3. pas aussi polymorphique : ++ syst complément (prot) + TNF

Déséquilibre de liaison : différence entre fréquences des Ag décrits et associations préférentielles Ag

Chaîne lourde codée par gènes bras court Kr 6 / chaîne légère sur Kr 12

→ HLA = *glycoprot , hétérodimérique , 2 chaînes , 2 Kr*

Ressemble bcp aux Ig : structure = repliements structure => domaines de type Ig = **superfamille Ig**

(Pas de région intra cytoplasmique → pas de signal vers l'intérieur de la cellule (pour une des 2))

Molécules de classe 2 : 2 domaines Ig , encrées dans MB plasmique

Syst HLA : découvert par Dausset → intérêt pour recherche s'il existait sur GB syst GS des GR → trouve ++++ molécules différentes (technique agglutination) → organisation système (Ag A2 + fqt)

→ échanges cellules + sérum

Analyse familiales : transmission → localisation Krq

Région Kr 6 bras court : ++ molécules impliquées dans réponse immunitaire

2 feuillet beta anti parallèle → structure en tonneau = base spf Ig

Expression molécules

Molécules d'histocompatibilité présente même si pas beaucoup

Expressoin différentielle molécules HLA classe 1 classe 2

Types cellulaire	Classe 1	Classe 2
LT	+++	Inductible
LB	+++	++
Macrophage	+++	+
Cellules dendritiques (en présentation Ag avec cytokines)	+++ x 10	+++ x 10
Granuleux	++	-
Endothélium	++	Inductible
Hépatocytes	+	-
Neurones	-	-

Classe 1 : structure 3D →

comprendre leur fonction +++ (

feuillet beta + hélice alpha = poche peptidique pour recevoir peptide antigénique)

→ HLA présente Ag sous forme réduite

(poche peptidique = peptide du soi)

Quand SI non activé : peptides dans poches peptidique = du soi → reconnaissance (= dégd° des nos cellules= turnover) /

peuvent charge peptides étrangers → doit être régulé

Surface cellulaire : MHC jamais vide + toujours molécules HLA à la surface de la cellule → reconnaissance du soi doit être régulée

Turnover quand invasion ... (rupture tolérance du soi si évènement phénomène régulateur → emballement)

MCH :

Feuillet beta → bord = hélice alpha → 2 domaines Ig alpha 1 et 2 qui se conforment de manière à former poche peptidique

Classe 2 : 2 chaînes indépendantes chaîne lourde + légère → 2 domaines des 2 chaînes -> poche peptidique

→ **++ polymorphisme = la caractéristique majeure**

→ **Ac monoclonaux** : dvlpt pour fixation spécifique

polymorphisme très grand → repose sur 1 seul AA

Fonction placement polymorphisme → ≠ fonctionnelle

Tout ce qui est dans poche peptidique → influence sur peptide fixé + capacité de réponse

≠ très faible entre 2 molécules → difficulté aux Ac monoclonaux

Avant Ac monoclonaux : sérum sur polytransfusé → apparition inductible = non naturels

≠ *Ac naturels* = pas besoin de s'immuniser contre eux (ex : syst ABO)

→ Pas d'Ac naturels avec HLA ⇔ jamais immunisé contre les molécules qu'on a pas → transfusion, greffe, grossesse : immunisation fortement contre molécules HLA

GS rouge : Ac naturels vs GS leucocytes : nécessité d'immunisation

Femmes pls enfants : dvlpt Ac AHLA contre ceux qui ne sont pas les leurs = viennent du père → possibilité ~ test de paternité

Greffes : → suivi de personnes en attente de transplantation rénale : déjà eu une greffe, attente d'une autre, ont été immunisés par leur premier greffon = Ac (dangereux) ++

Beta 2 microglobuline = soutien domaines, Accroché par AA particuliers : peptide antigénique

Rôle fonctionnel : Toujours peptide Ag dans la molécule

Régulation de la réponse immune

→ LT reconnaissent Ag complexé au CMH I ou II

½ vie 24h

Chaque allèle possède un ensemble unique de peptides qu'il peu lié

Chez individu normal, la majorité des molécules du CMH port des Ag du soi (débris cellulaire, débris protéique = nos tissus)

Turn over rapide de ces molécules

CMH vide = instable

Voies d'apprêtement des Ag : = transformation

2 classes de molécules du CMH sont spécialisées pour présenter Ag origine différente

Classe I =

Ag synthétisés par voie endogène (viraux),

instable en abs du peptides,

peptides 8-10 AA

syst moléculaires efficace = protéasome = découpage des protéines à éliminer, réintern°

→ génération molécule HLA

Protéasome : stimulation par cytokines (interféron gamma IFN) → ↑ expression HLA

classe I + prot impliquée dans préparation, transport, exportation, Golgi des peptides →

augmentation expression HLA I à la surface des cellules

→ **Cellules dendritiques stimulée par environnement → augmentation HLA**

(= début réponse immunitaire : protéasome + modification prot → immuno protéasome = activé quand réponse immunitaire

(LMP2 et 7) sur bras court Kr ou HLA → immunité ++ bras court Kr 6)

→ complexe catalytique actif pour modifier fragment de protéines → peptides Ag → présenté par molécule HLA classe 1

RE : molécule de classe I chaîne lourde dans forme inactive (pas de présentation ni fixation peptide Ag) : protéine chaperonne → ouverture HLA I → fixation beta 2 microglobuline pour structuration correcte molécule HLA I

→ protéine chaperonne : maintien HLA en bonne conformation → fixation du peptide dans la poche peptidique

peptide vient de l'immunoprotéasome → Ag peptides → transport cytoplasme → RE spécifique au peptide Ag = transport actif

Déficit molécules transport : déficience de molécule HLA classe I à la surface cellulaire

→ **nécessité beta 2 microglobuline + peptide dds pour stabilité**

Molécule tapasine = intermédiaire transporteur TAP + HLA au moment ou arrive à maturation = **fixation définitive** peptide dans molécule d'histo compatibilité

Si découpage peptide mal fait : peptide écarter sauf si très près de la taille → découpage → ajustement

TAP = sélection peptide pouvant passer + transport

→ **système réguler**, multimoléculaire, si accélérateur un système → tous les éléments sont bonne expression HLA

Sortie : passage par vésicules golgiennes → golgi = terminaison maturation → fixation MB cellulaire → rentre par endocytose → récupération → protéasome → réexpression débris

↳ **HLA** : court circuit exportation à la surface, avant ap golgi → élimination vers vésicules endocytose de façon préférentielle par rapport aux vésicules qui la conduise à la surface (tumeurs))

→ **LT CD8** → effet cytotoxique sur cellule portant peptide étranger

- Protéine autologue → peptide Ag provenant autologue → pas de mort de la cellule → LT peut se fixer → LT éliminé ou tolérisé : ne reconnaît pas comme étranger

- virus : intégration dans cellule → fabrication de mauvaise protéine = protéine étrangère présentée par notre SI (contrôle dans thymus → si mal éducation lymphocytes → reconnaissance protéine du soi)

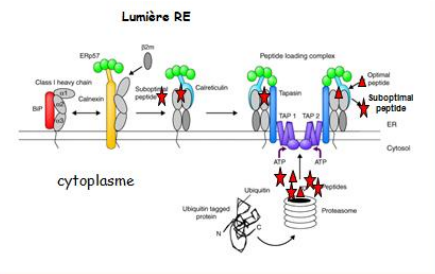
Présent sur toutes les cellules

IFN gamma augmente la synthèse HLA + molécules pour apprêtement

Virus + tumeurs → diminution

Liaison des peptides par ses 2 extrémités

Résidus d'ancrages ≠ entre peptides qui se lient à différents allèles mais similaires pour peptides qui se lient à un même CMH de classe I (même niveau dans la séquence du peptide)



- séquence en AA peptide / spécificité molécules HLA = adéquation
- pas de fixation des meme peptides viraux
- prot exogène peuvent rejoindre les molécules HLA de classe I (voies se croisent = cross présentation)

Certains virus échappent au SI inhibant ou bloquant la présentation par le MHC classe I

- **évasine** : bloque TAP
- **blocage avec tapasine** (lien transport TAP + molécule MHC) → déviation totale du système
- **prot association aux molécules du CMH** → dislocation → retour vers intr de la cellule

Classe II :

Ag dérivés de **prot exogènes** (bact, prot capsid virale) , 9-12 AA (un peu plus long)

Apprêtement + simple : - de prot chaperonne

RE : synthèse molécule **HLA II** avec **chaîne invariante** (≠ HLA différentes selon spécificité) =

non polymorphique = ferme la poche peptidique pour éviter chargement n'importe quel peptide → chargement dans le **compartiment des molécules de classe II** → golgi →

compartiments des molécules de classe II avec chaîne invariante grâce à la **protéine HLA BM**

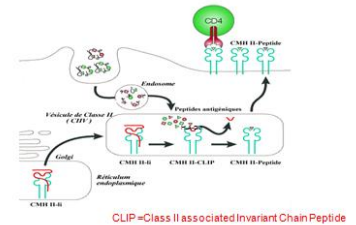
-> chaîne invariante découpée -> élimination + libération passage vers poche peptidique ↔

peptide arrive des endosomes → prêt à chargement dans poche peptidique : HLABM lyse chaîne invariante et persistance que petite portion protéine = CLIP jusqu'au moment du chargement → élimination CLIP + remplacé par le peptide exogène

→ surface cellulaire + reconnaissance par **Rc LT CD4**

LB + c dendritiques peuvent être présentes sans causé de pb

Apprêtement des antigènes par les classes II



peptides + longs, Longueur variable +++

Résidus d'ancrage placé + loin de l'extrémité du peptide que classe I

Pour un meme virus : HLA différente selon peptide pour 2 types de souris différentes

- **spécificité HLA interindividus** = propriétés différentes
- **Différentes parties du meme virus**

Techniques de détermination des Ag HLA

- **techniques sérologiques** : Grossesse , transfusion , transplantation
Absorption sur **PLQ dépourvues en classe II** (que classe I car ce ne sont pas des cellules !!)
- **techniques cellulaires** : Réponse proliférative allogénique ≠ MHC classe I
- **technique de biochimie** : Electrophorèse en gel à 2D
Détermination des molécules HLA différentes les unes des autres → description
- **techniques de bio mol** (→ moins de culture)
→ Ont permis répondre efficacement au demande de typage

Si transfusion bcp de PLQ → inefficace → élimination PLQ transfusées car bcp de HLA → réaction immunologique

Typage HLA

extraire cell mononuclée de l'échantillon de sang → dépôt sur suspension avec densité donnée = 2 phases → centrifugation 20 min → GR au fond / dessus : disque interface entre sérum + liq de séparation = cellules mononuclées = **monocytes , LT , LB** → typage HLA par technique de **lymphotoxicité** ≠ agglutination (dausset) → récupération cellules mononuclées → en présence Ac sur plaque de terasaki (mélange ϕ mono + sérum + complément de lapin qui si il y a formation complexe Ag/Ac va être activé -> lyse mbr grâce au complexe lytique du complément → coloration cellules vivantes et morte , colorants dans cellules morte (= formation du complexe) et autre pour les vivantes → évaluation ϕ vivantes et mortes dans chaque puits → fait pour **les donneurs d'organes : technique de lymphotoxicité pour connaître typage HLA du donneur** → ++ PCR

Notion de transmission en bloc des gènes HLA = haplotypes

→ pour avoir le droit de faire haplotypes famille : typage enfants

Si typage que 1 enfant → pas le droit de décrire haplotypes pcq on ne sait pas où sont les Ag les uns par rapport aux autres

Dans une meme famille : aucun autre des enfants a un haplotype identique

Haplo identique = 1 haplotype identiques entre 2 enfant / l'autre haplotype différents

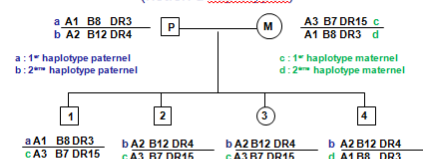
(2 haplotypes par personne)

= **différent locus de HLA**

Classe 1 : a b c : polymorphisme porté par une seule chaîne (apha)

Classe 2 : dr dq dp (2 chaînes polymorphiques)

Transmission en bloc des gènes HLA (notion d'haplotypes)



Ex dans cette famille :
1 et 4 : deux haplotypes HLA différents
2 et 3 : identiques HLA pour les 2 haplotypes parentaux
1 et 2 : haplo-identiques HLA

Si un individu a n frères et sœurs, la probabilité qu'il ait au moins l'un d'entre eux HLA identique est de $p=1-0.75^n$.

PRESENTATION DES AG AUX LT

2 rc spé des ag : TCR + BCR

TCR => voit Ag à **l'intérieur de la cellule** + montrés par les molécules MHC (Ag apprêtés pour présentation au RCT)

Classe I = molécules modifiées dans le cytosol → reconnu par T CD8 (CTL)

Classe II : molécules modifiées dans les endosomes → reconnu par T CD4 (Th)

Molécules modifiées = modif prot naives = globales → peptide Agnique → présentation par molec MHC

→ *processing = transformation pour visibilité*

Zinkernagel + Doherty : cytotoxicité cell T pas spé Ag présentés mais aussi **Ag CMH** de l'individu

→ **TCR spé sont spé pour l'Ag + pour déterminants du MHC classe I ou II**

→ CMH détermine quels Ag peuvent être présentés → détermination quelle C T peut reconnaître Ag

TCR : superfamille des Ig ≠ Ig	BCR = Ig
Expression membranaire Pas de forme soluble ⇔ accroché à la CT Intéraction Ag / Rc très faible affinité spontanément → tests sensibles pour mise en évidence spé Ag + CMH Codé par les gènes différents des Ig Structure : hétérodimère alpha beta ou gamma delta → 2 types de LT f° RCT ⇔ 2 chaines d'Ig Associé au complexe CD3 pour permettre transmission du signal Monovalent PAS D HYPER MUTATION SOMATIQUE	Ag en entier (pas MHC) Homodimère = 2 chaines pareilles Association à complexe pour transmission du signal bivalent (2 sites de connaissance) mutation ++ pour reconnaissance d' Ac

TCR + cell T

Début des années 70 : cytotoxicité

Souris infectées par virus de la chorioméningite produisent cellules capables de lyser des cellules infectées *in vitro*

Cellules incapables de se fixer sur le virus libre

Processus de reconnaissance ag par cellule T différent de celui des Ac

Un seul Rc, RCT reconnaît Ag seulement dans le CMH

Expérience : source de CTL de souris MHCa et MHCb

→ reconnaissance virus X = dopées = immune

Source CTL / cible → ↓	MHCa non infectée	MHCa infectée	MHCb non infectée	MHCb infectée
MHCa non immune pr X	non	non	non	non
MHCa immune	non	oui	non	non
MHC b non immune	Non	Non	Non	Non
MHCb immune	Non	Non	Non	Oui

→ pour qu'il y ait reconnaissance, il faut compatibilité entre les 2 syst

→ CTL spé pour l'Ag et MHC → lyse spé dans contexte MHC

Pour coopération : nécessité direction contre meme virus + MHC

Si que molec de reconnaissance → pas de signal efficace car région cytoplasmique très courte

RCT = syst de reconnaissance → si pas là : marche pas , si pas **CD3 = activation cellule T** → pas activ°

Pdc° gd nombre Ac monoclonaux dirigés contre divers clones de c T → criblage : trouver Ac spé d'un clone (Ac clonotypique : reconnaissance qu'un clone de cell T) = isolement Rc T pour Ag

Intéraction TCR / peptide – CMH → reconnaissance efficace , spécifique pour fonctionnement du système

Expérience *µscopie confocale* : coupe de cell → **dynamique** avec cytosquelette → nécessité **intéraction forte** entre cellule présentatrice ag + RCT

CTL reconnaît un Ag → *modification forme pour contact max* : Relocalis° + polyméris° des molécules du cytosquelette d'actine → beaucoup de mouvement dans la cellule liés au cytosquelette efficace

Si non polymérisation et modification de conformation → pas de cytotoxicité (mort) efficace

THYMUS

Au début = thymocytes → corticale : sélection positive = 1^{er} étape = élimination des LT pas assez reconnaissance MHC (signaux de mort) par les c épithéliales : thymocytes double neg -> double positif → médullaire : sélection négative : 2^e étape = élimination des LT qui reconnaissent trop (risque de maladie auto immune) : thymocytes simple positif (soit CD4 soit CD8) → passage ds le vx = RCT → 90% d'élimination

→ Thymus : environnement cytokinique ++ important pour différenciation

CD4 et CD8 = co Rc pour interaction RCT + MCH (interaction ave partie constante) (n'interviennent pas dans la sélection)
LT gamma delta pas sélection comme LT alpha beta

LT alpha beta : thymocyte double positif : CD4 CD8 début CD3 pré TCR besoin d'être modifié → petit thymocytes CD4 CD8
changement taille (grand -> petit + perte 95%) → 5% qui reste : -> thymocytes simple positif CD4 ou CD8 = CT = LT naifs mais
prêts à exportation

→ interactions cellulaires cellulaires + cytokines

Diversité dans thymus : réarrangement chaîne alpha et beta pour RCT fonctionnel

RCT : partie variable + constante + petite partie cytoplasmique , entourée de chaînes epsilon , gamma, delta, **zeta** (= molec
complexe CD3) -> **recrutement molécule intracytoplasmique pour activation** → sous l'impulsion de CD3 zeta reçoit signal RCT (ZAP70) → phosphorylation → signaux d'activation sur autres molécules cytoplasme (P56LCK + LAT)

Famille de gènes du RCT

Gène	Kr	V	D (jonction)	J	C(cnste)
alpha	14	50		61	1
gamma	14	3	3	3	1
beta	7	67	22	14	2
delta	7				

→ combinatoire → variabilité RCT ++++ → reconnaissance ++ Ag :
Combinatoire de chaîne de Kr ≠ de gènes ≠ avec régions
fonctionnelles et constantes → association de régions de chaîne
alpha + beta → assemblage

enz pour réarrangement : RAG 1 et RAG 2 + utilisation pour réarrangement gènes Ig (variabilité chaîne Ig)

TCR : meme syst enz pour réarrangement gènes , Mais : pas de réarrangement des gènes d'Ig dans LT ni de réarrangement des
gènes du TCR ds LB !!! ⇔ 2 précurseurs différents (même syst enzymatique mais pas de réarrangement intercellulaire)

Exclusion allélique = 1 allele fonctionnel exclus l'autre

3 mécanisme de la diversité : réarrangement (gène différent)

flexibilité fonctionnel (motif J différent)
addition nucléotides

PAS D'HYPERMUTATION SOMATIQUE : évite trop affinité avec MCH ≠ Ig : ++ fréquente de mut° sur diversité + affinité Ac ,
codant pour région variable gènes , pendant différenciation LB en plasmocytes productrice d'Ac

CD3 : module de transduction de signal TCR → **complexe CD3 (activation) TCR (reconnaissance)**

in vitro avec Ac de type CD3 → fix° CD3 → activation directe pour déclencher l'activation cellulaire → pas de réaction spé mais
tous les LT activés

Autre utilisation Ac monoclonaux CD3 : induction phénomène activation -> mort cellulaire in vivo -> faire mourir CT si activation
fortement ≠ in vitro (**immunosuppresseurs**)

Meme si perte ++++ avec Ac monoclonal CD3 -> activ° LT car on contre la forte production de cytokines

Cytokines : relarguée par LT si activ° +++ (IL2 interféron gamma = auto entretien de l'activation)

-> monocytes (auto entretien) = produits quand interféron CD3

Co récepteurs : signal d'activation assez important = ↗ acitiv° TCR / CMH + signaux à l'intérieur de la cellule

CD4 CD8 : spf Ig

CD4 : liaison à portion non polymorphique chaîne beta classe II à distance site d'interaction TCR

Etude cristallographique +++ pour comprendre interactions (si modification qq AA région d'interaction → modification génome
cellule → perte interaction CMH II car TCR CMH trop faible

CD8 : liaison à portion non polymorphique de la chaîne alpha du CMH I à distance du site d'interaction avec le TCR

(pas de reconnaissance spé CMH ou peptide pour CD4 et CD8)

Rôles CD4 CD8 : - ↗ x 100 affinité globale de l'interaction TCR / peptide / MCH

- domaine intra cytoplasmique : activ° directe des syst de transduction de signal à l'intérieur de la cellule

Affinité interactions Rc / ligan ds SI : Affinité CTR < molécules adhésion < Rc aux facteurs de croissance

Rôle des co Rc dans activ° Lymphocytaire : CD3 TCR= 1 seule entité dans la reconnaissance + transduction cellulaire

Surface cellulaire : ICAM augmente bcp l'affinité des 2

LFA1 (intégrines, déficits immunitaires liés à déficience LFA1, maintien interaction cellulaire quand signal
d'activation doit être délivré) et ICAM 1 (spf ig) = activ° CT

Augmentation avec CD4 + CD8 + **co Rc** sinon pas pleine activation

CD2/LFA3 → interaction ferme 2 typts cellulaire

CD28 / B7 (CD28 : 2° signal d'activation +++ CT + devenir CT)

Selon force signal CT → induction facteurs de transcription différents → **polarisation** réponse selon régulation réponse immune
ou réponse inflammatoire

Ac monocolonal CD3 → prolifération LT

CD2 + CD28 → mitogénique ++ (pas meme voie d'activation)

- mort / anergie / différenciation / polarisation sur différents relais réponse immunitaire
- arrêt réponse immunitaire (phosphatase par CD45 sur CTL)

ALLOREACTIVITE

= reconnaissance de l'autre = mise en place du système quand qqch de non naturel pour SI

molécules du CMH sont conçues pour avoir une bonne affinité pour les TCR

→ raison de structure + sélection → risque majeur pour un TCR d'avoir affinité trop grande pour CMH sans peptide → cellules portant TCR sont éliminées par apoptose

Pb : reconnaissance RCT que pour les prot de soi **sauf alloAg !!**

LT gamma delta : peu nombreux ds sg + organe lymphoïde , ++ niv de l'épithélium

Moins de diversité que alpha beta

Reconnaissance direct Ag sans CMH

Ni CD4 ni CD8

Fonction inconnue : reconnaissance prot de choc ?

Echappent au phen de sélection dans thymus (thymocytes précoce non mûré) → pas d'interaction avec CMH

REJET DE GREFFE

Niveau de réponse immunologique l'organe : cœur < foie < rein (CMH , cell dendritiques ?)

	rejet	Délai	Cause
Classification	Hyper aigu	Mins	Ac seul
	Aigu	Qq jours à qq an	Cell et/ ou Ac
	Chronique	Pls années après la greffe	Cell et/ou Ac

Rejet Haigu : Ac déjà la → acitiv° rapide → thrombose → mort

Si on a pas eu grosses transfusion greffe → pas Ac anti HLA ⇔ Ac inductible ≠ ABO naturels

→ On a pas d'Ac AHLA qu'on a pas

Si patient polytransfusé → bcp de PLQ → dvlpt Ac A HLA (PLQ ++ HLA) → si on ne voit pas ca : rejet Haigu (si porte HLA)

Comment prévenir le rejet ?

→ Suivi immunologique des patients (tous les 3 mois , prélèvement -> détermina° si Ac A HLA)

→ Cross match pré greffe (quand donneur potentiel) = épreuve de compatibilité croisée (récupération c monoculées -> regarder si ds sérum patient Ac reconnaissant déterminants présents chez donneurs -> si on retrouve Ac contre classe I de nature Igg -> cross match neg : possibilité de greffe) (foie et cœur tolèrent ++ Ac que le rein => pas de typage HLA ni Ac)

pas très grande variation entre molécule → immunisation → Ac anti molécules pourtant proche → difficile de greffer si ++ Ac) (meme avec ttt immunosupresseurs)

Réaction du greffon contre l'hôte : complication pple limitant la greffe de cellules souches HP (surtout greffe phéno identique)

= **réaction grave car atteinte cut + muqueuse** → perturbation fonctionnement → diarrhées + atteinte foe + poumons → mort (si histocompatibilité défavorable -> ++ grave) (Observation aussi quand on faisait des transfusions avec sg non déleucocyté)

Greffon = cell immunocompétentes = peuvent donner lieu à réaction immunitaire (LT LB monocytes , cell présentatrices ag dans c souches HP)

Patient hémopatie maligne → chimiothérapie + radiothérapie → élimination c malignes , pb : élimination c saines du SI → receveur immunodépression ++++

Sources de c souches : moe : pb : AG + hospitalisation

C souches périphériques : pas AG pas hospitalisation , injec° fdc GCSF avt récup° c souche ds sg périph

Sang de cordon : nb fini de cellules , congélation

Cellules immunitaires receveurs non réactives → pas de rejet

Mais cellules du greffon active → réaction contre l'hôte → **réaction du greffon contre l'hôte**

Reconnaissance allogénique :

- **voie directe** : réponse immune intense → haute densité de déterminants (LT alloréactifs reconnaissent pplmt les déterminants étrangers de la structure allogénique 10%)

Prédomine dans rejet aigu (proche de la greffe) : cellule dendritique présentatrice peptides au LT receveur = cellules présentatrices du donneur (peptide du soi = étranger) → reconnaissance receveur comme étranger

Greffes sont mieux tolérées si retrait cellules dendritiques

= début réponse allogénique = partie de la réponse allogénique

→ CPA CMH + peptide du donneur reconnu comme étranger par le receveur

- **voie indirecte** : + intense en phase de rejet chronique ,
disparition des CPA donneur → relai par présentation peptides étrangers pas les propres cellules du receveur
→ réexpression prot comme du soi alors que étrangères
- **voie semi directe** : présentation simultanée du CMH donneur + peptide / CMH receveur + peptide (prot de dégradation réexprimées)
CTL ce mettent en place → Ac (quand reconnaissance allogénique)

→ pourquoi réaction greffon contre l'hôte?

TTT = conditionnement (chimio + radio) avant la greffe de CSHP → lésions +++ tissus organisme (peau foie intestin) → relargage +++ cytokines = tempêtes cytokiniques → modification tissus endommagés : activ° cellules dendritiques de l'hôte (toutes non éliminées par conditionnement) → alloreconnaissance : présentation Ag receveur au CT du donneur (CMH + proche possible du receveur) (systèmes différents → allo reconnaissance puissante) : si bonne présentation + allo reconnaissance → réponse immunitaire → CTL retournement contre tissu de l'hôte

→ Hémopathies malignes : rejet > si non déplétion de CT

Or : CT greffon risque de réactions → fondamentale pour dévelpp immunité Atumoral patient

→ balance

Phase conditionnement : destruction tissu + cytokines (Phase lyse + lésion tissu (cibles muqueuses + peau receveur))

Phase activ° : CT donneur

→ Conditionnement du receveur est le responsable de l'intensité du greffon contre l'hôte + cibles données

1^{er} phase : effet du conditionnement : Dommage tissulaire → Pdc° cytokines, chémokines, induction molécules adhérence → modification complète de adhérence moléculaire = signaux délivrés au SI → intensité de la réponse inflammatoire

TNF alpha , LPS , CMH I , IL I

LPS sanguine corrélé avec intensité dommages

Décontamination bactérienne au moment du conditionnement pour limiter lipopolysaccharides qui sétermine le conditionnement

2^e phase : activ° LT donneur : T du donneur reconnaissant Ag étrangers présentés par les DC receveur

DC activées par TNF alpha (des tissus) ...

DC org lymphoïdes secondaires + organes cruciales pour recrutement LT

Greffe avec donneurs HLA identiques + jumeaux génétiquement identiques → compatibilité HLA → limitation réaction du GvH

→ Si on veut bon fonctionnement du SI → bonne compatibilité HLA

→ Si on enlève CT pour limiter réaction GvH → ↗ rechute pour maladies malignes (LT donneur = efficace sur plan Atumoral)

Effet bénéfique de la GvH = effet anti leucémique : moe sans CT = GVH ↘ Nbre de rechute ↗

→ Effet de CT sur tumeur amplifié par DLI

Lymphopoèse B : Moelle osseuse

Moe : c souches lymphoïdes

→ **Pro B** avec rôle Inter leucine 7 (cytokine) (= rôle important passage c souche à L proB)

Ex : molécule CD 19 : au début de la différenciation : qualification statut de a future cellule (= que LB)

→ **pré B** avec **Pré BCR** → **BCR** : L pré B : marqueurs caractéristiques qu'on retrouve tout le long

synthèse de chaîne lourde d' Ig = μ → IgM = préB au satde d'après

→ **B immature** : IgM

-> **perte de LB** car dangereux = sélection négative : si trop reconnaissance Ag autologues -> trop de Ac

Sélection moins achevée que les LT mais perte bcp de LB = autoréactifs

→ **B naif** : IgM et IgD ont des domaines variables = identiques -> reconnaissance même type d'Ag

HLA DR = expression constitutive LB (classe II) = commun avec LT activé

Au repos = que classe I / Activation : classe II

Marqueur TdT (termino dioxyde transférase) → enz important pour réarrangement gène RCT ou Ig = LB

→ présence IgD + IgM = signe la fin de la maturation du LB avant la rencontre avec Ag (+ CD 22)

→ on peut arriver facilement avec le phénotype des cellules , à dire à quelle étape de la maturation on est

Importance pour le ttt : fonction type d'hémopathie -> pas même ttt

RCB = Rc pour Ag (RCT reconnaît une petite partie = processé = apprêté)
constitué par molécule Ig

Ig : 2 chaînes lourdes (μ , gamma , alpha , delta , epsilon -> Ig A G M D E)
+ 2 chaînes légères (k ou lambda)

+ région = charnière : permet la flexibilité de la molécule d'Ig (sur la chaîne lourde)-> marge de flexibilité pour reconnaissance
 ++ ponts dissulfures association chaînes légères et lourdes entre elles → destruction → modifications chaînes

Organisation en domaines pour les 2 types de chaînes

Sites de glycosylation : immunothérapie Ac monoclonaux -> f° niveau glycosylation des Ac → fixation +/- efficace pour fix°
 constant cristallisable des Ig (partie Fc)

→ Fix° sur RCB dépend glycosylation niveau

Glycosylation : importante ds l'élimination des complexes immuns

Domaines variables des chaînes légères et chaînes lourdes : zone de structure (peu variable)

zone Hvariable (liaison de l'Ag) = CDR

Variabilité séquence AA / position résidu AA : **+++ variabilité dans région CDR = spécificité de l'Ag**

Modification Ig selon digestion enzymatique : fraction constante chaîne lourde coupée -> Ig sans fraction constante -> évite l'immunisation contre les parties constantes des Ig

→ obtention petit fragment d'Ig qui ont leur nom : **Fab = fragment capable de fixer l'Ag** → coupure pour montrer que Fc ≠ fix°

Chaînes légères : → régions constantes d'une Ig = Fc + partie de la fraction Fab

→ Régions variables d'une Ig = partie de Fab

Homme : 60% **ig** chaîne kappa

40% chaîne lambda

K/lambda → diag prolifération monoclonale des LB (myélome : souvent associé à excès chaînes légères -> libres)

Chaînes lourdes : pls types = isotypes μ → **Isotype de la chaîne lourde détermine à lui seul la classe d'Ig** → Ig M ...

Peu importe l'association à Kappa ou Lambda

Commutation isotypique : réponse d'un clone B pour mm Ag → variation séquentielle de l'isotype (ex : d'abord Ig M puis IgG)

Isotypes : sous isotypes → les sous classes d'IgG (1) (Pas sous classe IgG et IgE)

Tonegawa : *prix nobel 1987* : hypothèse : fractions constantes et variables d'une mm prot = codées par gènes distincts

= famille de pls gènes qui se recombinent et association combinatoire → comprendre génération molécules différentes

Choix entre pls gènes pour région variable chaîne lourde ou légère , pls gène d'IgD , pls gènes de jonctions → fin : séquence nucléotidique d'association de gène -> 1 seule possibilité d'Ig avec reconnaissance Agnique particulière

Exclusion allélique : dès qu'on a obtenu un réarrangement productif de chaîne lourde -> bloque réarrangement de chaîne lourde -> enclenche les réarrangement de la chaîne légère K → bloque réarrangement chaîne légère → chaînes obtenues

Si ne fonctionne pas → chaîne lambda

Séquence de sécrétion des IgM et IgG : ++ diag mdie infectieuse (Ig = ce qui est sécrété)

IgM + IgG - = infection aiguë (= début de la réponse immunitaire)

IgM + et IgG + = subaiguë

IgM- IgG+ = infection ancienne (immunisation contre virus mais pas récent) (hépatite)

→ rencontre Ag reconnaissance avec Ig → prolifération → pdc° Ac ou mort (après rencontre → différenciation encore)

IgM	IgG :
association dans le sérum avec <u>chaîne J = pentamère</u> → fix° <u>prot du complément</u> → 10 sites de fixation à l'Ag (→ 7 affinité) → forme sécrétée pentamérique / forme MBr monomérique Compartiment vasculaire IgM sécrétée +++ <u>avant hyper mutation somatique</u> , affinité relativement faible sauf pour Ag multivalents (10 sites de fix°) sécrétée avant IgG lors d'une réponse immunitaire = 1^{er} ligne de défense ne passe pas la barr placentaire <i>Si IGM chez bébé = réponse à une injection ≠ transfert de la mère (IgG passent la barrière)</i>	Région charnière ++++ pour la <u>flexibilité</u> Selon la sous classe : bonne fixation aux Rc Fc gamma R (IgG 1 et 3) / fixation au C1q = complément (1 et 3) Majoritaire ds le <u>sérum</u> 70-75% Ig totales Intra + extra vasculaires Sécrétée <u>après les IgM</u> <u>Passent le placenta</u> + intervention ds protection fœtus + nv né (bénéfice des Ac maternels) <i>Un enfant né de mère séropositive pour le VIH sera toujours séropos même s'il n'est pas infecté (sans psce du virus)</i>

IgA : ds le sérum (1% Ig) = monomérique mais ++ présence ds sécr° (dig, respi, génito urinaire , colostrum , larmes) → barrière

Sécrétée = polymérique (= ds les muqueuses) : → excrétion

Role fondamental ds l'immunité muqueuse ++ fonction neutralisante

IgE : Dégranulation basophiles + mastocytes -> allergie

Fix° par fragment Fc → activation signal dégranulation

→ F° anti microbienne Ig , Neutralisation , Activation de la voie classique du complément , Oponisation (fix° Ac sur agent infectieux permettant la phagocytose agent + Ig car fx° fragment Fc)

Rc pour Fc : Pls sortes fonction type Ig

→ Ne délivrent pas tous le meme type de signal à l'intérieur de la cellule (glycosylation -> activ° différente fragment fc)

Fc = important ds la réponse immunitaire

Déterminants antigéniques des Ig : (polymorphisme) → Pls types → détermine identification filiation

Ig = prot -> peut être reconnu comme Ag par Ac

Immunsérum contre anti corps = pb de l'immunothérapie par Ac monoclonaux

Déterminants isotypiques : différence espèce

différences isotypique -> immunisation contre déterminants qui nous appartiennent pas

= partie portée par domaines variables = reconnaissance Ag = région CDR soit en dehors

Chaîne légère ou lourde

formes différentes si origine différentes → marqueurs polymorphique sur Ig

Allotypie : marqueurs différents entre indiv → différenciation : variation d'une mm prot ds la mm espèce (hérité)

Allotypie homme → pb transfusionnelles , les 2 chaînes

Alloimmunisation foeto maternelle = risque

Peut être immunisant chez un meme individu (Ac contre partie idiotypique) → Réseau idiotypique = régulation réponse humorale (Ac)

Si injection ° meme idio type → fabrication anti

Le syst du complément :

Immunsérum élimination agent infectieux (Immunsérum (Ac) + bactéries = lyse (Bordet))

- Si utilisation non immun -> pas de lyse

- Si chauffage immunsérum 56° + ajout bactéries -> pas de lyse (pas affection Ac)

→ **activité du sérum sanguin qui complète l'activité de l'anticorps**

Syst du complément = 30 prot plasmatiques ou MBr synthétisées ++ foie

3 modes d'activation : voie classique C1q C1r C1s C2 C3 C4 ,

voie alterne ,

lectines

Formation complexe AG/Ac → capable **activation syst du complément** = cascade de prot

Voie effectrice commune C5 à C9 = **complexe d'attaque membranaire** → lyse des MB → tuer la cellule

→ Si Ac reconnaît ag d'une cellule → complexe Ag/Ac → complément → complexe attaque MBR → pores ds la cellule

Actions : lyse directe

facilitation phagocytose par opsonisation (C3B → fix° sur Rc → augmentation phagocytose)

initiation réaction inflammatoire (c infl activée par fgmts du complément) = **fondamental pour réponse inflammatoire**

Effecteurs cytotoxiques :

Syndrome de Di George (abs de thymus) -> pas de fabrication de cell T → Réponse immunitaire provoquée par bactéries

Ecellulaires mais pas d'élimination pathogène intracellulaire → Infections répétées par virus bactéries intracellulaire +

champignons

↔ Cell spé d'un Ag ou cell non spé qui contribuent à réponse immunitaire

- **Cell spé = LT**

- **cell non spé = réponse innée dont NK**

Cellules NK : si élimination réponse cell T , on peut encore avoir activité anti tumorale

= grands lymphocyte granuleux

5-10% lymphocytes circulants

Proviennent de la **moe + système immunitaire inné**

Pas d'expression de Rc des LT ni Ac de surface comme Les LB (Ig)

Expression marqueurs **CD16 – CD56 chez humains**

Reconnaissance cellules anormales : infection par virus (++ CMH classe I trop faible pour que LT fassent leur job) ,
malades , cancéreuses

Protection du corps avec réponse immunitaire rapide en attendant dlpt de la réponse immunitaire acquise

Ne donne pas réponse spé Ag

Complexe : expression Rc reconnaissant ligand sur c cibles = Rc invariables ≠ LT

Cell expression Rc activateurs ou inhibiteurs ou les 2 -> régulation

→ conditionnent leur état : si activation -> c en marche = signal pour tuer / si inhibition -> pas de réponse : rien

Cibles moléculaires CNK : motifs sur agent infectieux

Reconnaissance molécules du CMH (certaines spécificité) ++ CMH classe I

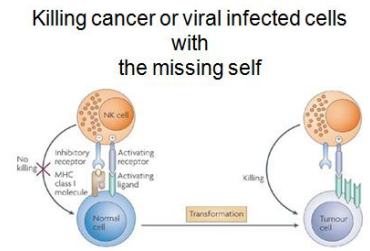
CMH 1 + peptide du soi = cell saine

CMH 1 + peptide viral = c infectée par virus

Imitations virales de CMH : cellule infectée par un virus

Rc reconnaissance non codée ds la meme région que les molécules du CMH = **syst disjoint** → fonction Rc → reconnaissance de certaines spécificités des molécules du CMh ++ **locus b , locus c**
 - Rc inhibiteur -> donne signal d'activation négatif à la cellule (Rc inhibiteur (MCH) : ITIM)
 - Rc activateur -> ligand pouvant activer sur c normale (Rc activateurs = kinases Rc ITAM)

Si bonne spé du CMH I pouvant mettre en jeu le Rc → pas de destruction
 Si cell tumorale = ligand → ligand capable d'activer reconnait Rc activateur mais pas de MCH → pas de frein → activation -> tuer la cellule
 Si cellule ne porte pas la bonne spécificité HLA : greffe non reconnu par Rc NK -> élimination



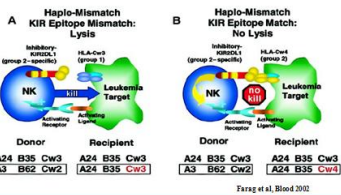
Greffe CSHP : 1^{er} cellule apparaissant = NK

Missing self = pas de soi présenté : Self manquant : pas de classe I → activation cell NK

→ pas besoin de reconnaissance peptide Ag particulier pour fonctionnement = inné ≠ LTC

→ balance de régulation entre Rc activateurs + inhibiteurs ; Si manque d'un signal → une des fonctions prend le dessus

Mismatch KIR lors d'une greffe hématopoïétique haplo-identique



Vraie vie : pb de la greffe de CSHP

Cell donneur Rc inhibiteur particulier , receveur : cell leucémique → on veut l'élimination
 Après greffe : 1^{er} CS = NK = immunité innée

→ si c tumorale persiste → possibilité par les NK d'élimination

Restriction :

Rc inhibiteur de groupe 2 / molécule HLA groupe 1 → possibilité de non interaction avec le Rc inhibiteur → C NK activation en présence du ligand activateur (syst HLA n'active pas le Rc inhibiteur)

HLA groupe 2 → reconnaissance Rc inhibiteur de la cell NK →

reconnaissance → pas de lyse possible → NK ne tue pas → perte de chance d'élimn° de c tumorale