

## Déterminants antigéniques sur les immunoglobulines.

Une immunoglobuline est une **protéine**, elle peut donc être elle-même reconnue comme un antigène par des anticorps. Quand on utilise en immunothérapie, des anticorps monoclonaux produit chez la souris on sait qu'à court terme le patient va s'immuniser contre les anticorps de la souris : « c'est à la souris, c'est pas les siens ». Cela a été un des grand biais de l'immunothérapie par les anticorps monoclonaux.

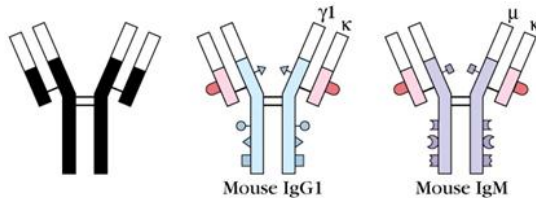
Mais on porte également des déterminants sur les Ig qui ne sont pas tous identiques, il y a un **polymorphisme** qui permet de déterminer par exemple, une **filiation**.

A l'intérieur des différentes espèces animales on a des différences isotypiques qui permettent de s'immuniser contre les différents déterminants qui ne nous appartiennent pas.

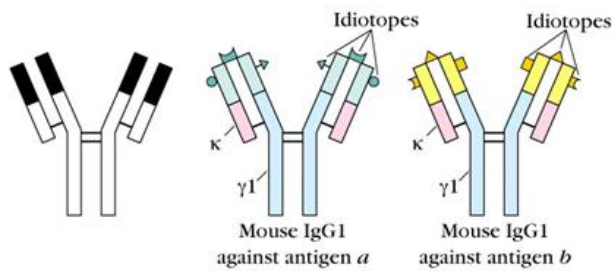
Chez la souris, les Ig1 par rapport aux IgM ont des motifs particuliers qui font que si on nous injecte de telles molécules on peut s'immuniser soit contre les Ig1 soit contre les IgM très facilement. Ces déterminants antigéniques sont portés par la partie de la molécule qui n'est pas la partie variable !

*On distingue plusieurs types de déterminants antigéniques sur les immunoglobulines :*

- *Déterminants isotypiques :*
  - *Les Ig des différentes espèces animales ont des domaines constants de séquence et parfois de structure différents.*
  - *Les déterminants isotypiques sont propres à une classe ou sous-classe d'Ig et sont présentes chez tous les individus d'une même espèce. Elles définissent des marqueurs sérologiques des régions constantes des chaînes lourdes et légères.*



- **Déterminants idiotypiques :**  
Déterminants antigéniques présents sur les domaines variables des Ig, soit au niveau des CDR, soit en dehors. On peut obtenir des anticorps anti-idiotype en injectant à un animal une grande quantité d'Ig de même idiotype (de même spécificité). Tous les individus développent des anticorps dirigés contre les idiotypes de leur propre Ig. Ils participent vraisemblablement à la **régulation de la réponse immunitaire** : c'est ce que l'on appelle le **réseau idiotypique**. Si on produit des Ac contre des déterminants idiotypique et que cela permettent à ces Ac d'arrêter de reconnaître certains antigènes ça va procéder à la régulation de la réponse humorale.



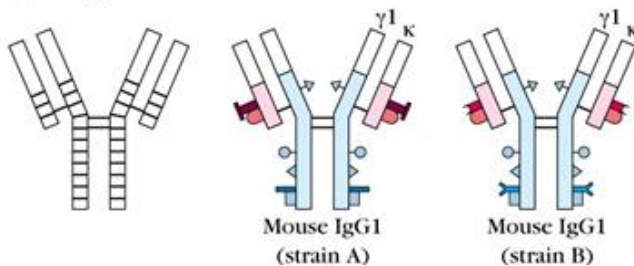
Les idiotypes porté par cette IgG1 de souris contre l'antigène A auront ces caractéristiques là (cf. schéma) et on voit que contre un Ag B, on aura d'autres types d'épitopes qui pourront être reconnus très facilement.

## L'Allotypie

Variations antigéniques **d'une même protéine** au sein de la **même espèce**.

L'allotypie sont les marqueurs présents entre les individus et qui permettent de nous différencier, ils sont hérités de nos parents. Il y a donc des marqueurs polymorphiques sur les immunoglobulines.

(b) Allotypic determinants



Exemple avec la souris, on voit bien que les 2 souches sont différentes, malgré que ce soit la même espèce.

L'allotypie chez l'homme donne des problèmes au niveau **transfusionnel** mais aujourd'hui il y a beaucoup de précautions. Par contre ce qui reste d'actualité, c'est **l'alloimmunisation fœto-maternelle**

## Le système du Complément

Le système du complément a été mis en évidence à une époque où on avait la notion **d'immunsérum**, on avait des notions sur la vaccination et les Ac présents dans le sérum pour éliminer les agents infectieux.

Les expériences menées par Bordet concernaient l'utilisation d'un immunsérum où il avait observé que lorsqu'on met de **l'immunsérum en présence de bactéries il y a lyse**.

La contre expérience, c'est l'utilisation d'un **sérum non immun avec les bactéries**, et il n'y a **pas de lyse**.

Si on chauffe **l'immunsérum à 56°**, on **n'obtient pas de lyse bactérienne** : « il y a une activité du sérum sanguin qui complète l'activité de l'anticorps. »

## Les protéines du complément

A partir de ces expériences on a pu décrire qu'il y a un autre paramètre très important pour pouvoir lyser des bactéries même avec un immunosérum : **c'est le système du complément !**

Il comporte environ 30 protéines plasmatiques ou membranaires, qui sont synthétisées majoritairement dans le foie et 3 voies d'activation : **classique, lectines et alterne.**

Lors de la formation d'un complexe Ag-Ac, ce complexe active le système du complément. La **voie effectrice** est la **voie finale** et commune aux 3 voies. Les protéines de C5 à C9 forment un **complexe d'attaque membranaire** qui lyse les membranes cellulaires.

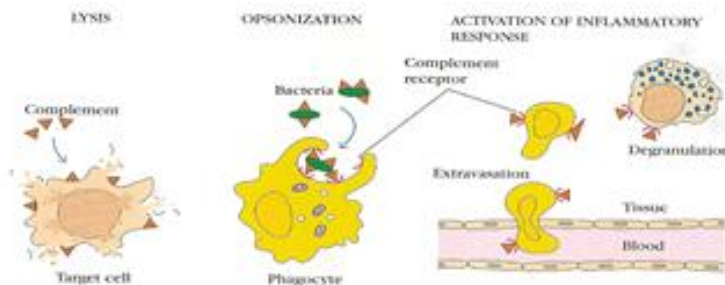
- Voie classique C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4
- Voie alterne : facteurs B, D, H I, properdine P
- Voies des lectines : Mannan Binding Lectin (MBL)
- Voie effectrice commune C5, C6, C7, C8, C9

Les actions du complément sont diverses, celle qu'on connaît le mieux est la **lyse direct** grâce au complexe d'attaque membranaire.

Mais il ne faut pas oublier que quand on a activation du système du complément, on va libérer certaines petites fractions du complément comme le C3b qui va se **fixer sur des récepteurs particuliers, qui vont augmenter la phagocytose** lorsqu'on a un agent infectieux.

On a également des petites fractions du complément comme C3a, C3b qui ont des **propriétés de chimiotactisme** très importantes dans la réponse inflammatoire

## Le Complément



### Actions :

- Lyse directe du micro-organisme par le CAM,
- Facilitation de la phagocytose par opsonisation du microorganisme via C3b
- Initiation de la réaction inflammatoire: Les cellules inflammatoires sont activées par certains fragments du complément.

## Les effecteurs cytotoxiques

La notion d'effecteur cytotoxiques a été montrée expérimentalement, mais aussi chez les individus qui n'ont pas de thymus (Syndrome de Di George), il ne fabrique pas de cellules T. Dans ce cas-là, on peut avoir une **réponse immunitaire provoquée par des bactéries extracellulaire mais pas d'élimination des pathogènes intracellulaire**. Ça montre qu'il y a une voie spécifique délimitation des pathogènes intracellulaires. Ces individus vont avoir des infections répétées, par des virus, bactéries intracellulaires et champignons : donc tout ce qui va être géré de manière intracellulaire.

Pour les effecteurs cytotoxiques, on a soit les cellules spécifiques d'un Ag (cellules T) ou celles qui ne le sont pas (cellules Natural Killer NK) mais contribuent à la réponse immunitaire.

## Les cellules NK

Si on élimine les cellules T, expérimentalement chez une souris, on peut tout de même avoir une activité anti tumorale générées mais qui n'est pas spécifique. C'est grâce aux **cellules NK** ! A l'époque des expériences, ces cellules NK étaient déjà connus, les histologistes les appelle « les grand lymphocytes granuleux » et représentent 5 à 10% des lymphocytes circulants.

Ces cellules NK sont des lymphocytes de **grande taille** et possédant de **nombreuses granules** (signe d'une cytotoxicité éventuelle). Elles proviennent de la **moelle osseuse**, ne passent pas par le thymus, et font partie du système immunitaire **inné**.

Elles n'expriment pas le récepteurs des lymphocytes T, ni d'anticorps de surface comme les lymphocytes B. Par contre, elles expriment les **marqueurs cellulaires CD16 et CD56** chez les humains ce nous permet de les identifier notamment par cytométrie en flux.

Les NK **reconnaissent** et **tuent** des cellules anormales (malades ou cancéreuses, infectées par des virus notamment quand on a une expression de complexe majeur d'histo-compatibilité de classe 1 qui est trop faible pour que les lymphocytes T cytotoxiques puissent agir), et sont prêtes à protéger l'organisme avec une **réponse immunitaire rapide** en attendant le développement de la réponse immunitaire acquise.

La complexité des NK vient du fait qu'elles vont exprimer des **récepteurs** qui vont **reconnaitre** des **ligands** exprimés sur des cellules cibles. Ces récepteurs sont **invariables** par opposition à ceux exprimés sur les lymphocytes T. elles expriment des **récepteurs activateurs** (RcA) et **inhibiteurs** (RcI), et lorsque ces derniers reconnaissent leur ligand, des signaux seront délivrés et vont influencer les fonctions des NK (tuer ou ne pas tuer). « Si on titille le RcA, la cellule se met en marche, et si c'est le RcI, la cellule ne réagira pas. »

## Cibles moléculaires des cellules NK

Elles sont capables de reconnaître des molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) surtout de classe I qui présentent les peptides du soi ou d'origine étrangère aux lymphocytes T. toutes les cellules nucléées expriment le CMH de classe I.

Les récepteurs des cellules NK ne vont pas reconnaître le CMH en tant que telle mais ils vont reconnaître certaines spécificités du CMH.

Explication : quand on fait une greffe de cellules souches hématopoïétique à un individu, on va faire attention au CMH en respectant la **compatibilité HLA** mais le problème est que nos NK ont des récepteurs de reconnaissance qui ne sont pas codés dans la même région que les molécules du CMH.

**On a 2 systèmes disjoint.** En fonction **des Rc que l'on porte à la surface** de nos NK on va reconnaître certaines **spécificités du CMH**

Elles reconnaissent beaucoup de molécules du locus B et C.

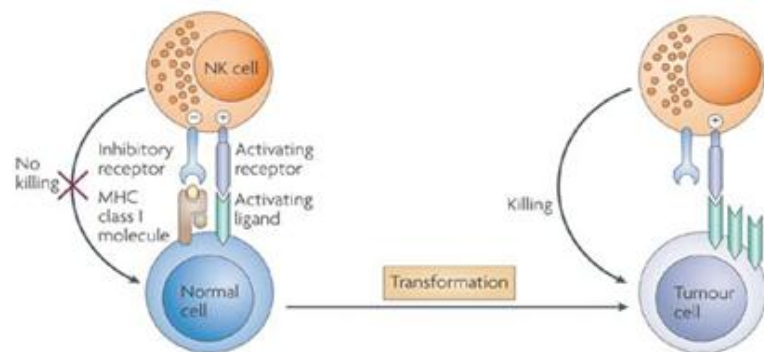
CMH I + peptide du soi = cellule saine.

CMH I + peptide d'origine virale = cellule infectée par un virus.

Imitations virales du CMH = cellule infectée par un virus.

Si j'ai une cellule NK qui a un récepteur inhibiteur, cela donne un signal négatif d'activation à la cellule. Et admettons que sur une cellule normale il y ait le ligand qui peut **activer le RcA**, et si en plus, j'ai la bonne **spécificité de CMH** qui permet de mettre en jeu le **RcI**, à ce moment-là je n'aurai **pas de destruction de la cellule.** En

revanche si on a une cellule tumorale ou infectée par un virus, il y a tjrs le ligand capable de **reconnaître le RcA** mais comme il **n'y a plus la molécule d'histocompatibilité** pour reconnaître le RcI, il n'y a plus de frein, donc on a activation et la NK tue la cellule.



Cependant on ne peut pas être aussi binaire, il y a toutes les étapes intermédiaires qui peuvent se présenter sinon on pourrait tuer tous les tumeurs et ça serait trop d'la bombe bébé !

De plus, si je me place dans un contexte par exemple où j'ai une cellule qui ne porte pas la bonne spécificité HLA dans le cas d'une greffe et qui n'est pas reconnu par le jeu moléculaire présent à la surface des NK, et bien on va éliminer des cellules qui ne devraient pas l'être

Et pour montrer l'importance de ce système cellulaire NK, quand on fait une greffe de cellule souche hématopoïétique **les premières cellules à apparaitre**, lorsque le receveur régénère le système immunitaire, **sont les NK.**

Ce qui est important concernant les greffes :

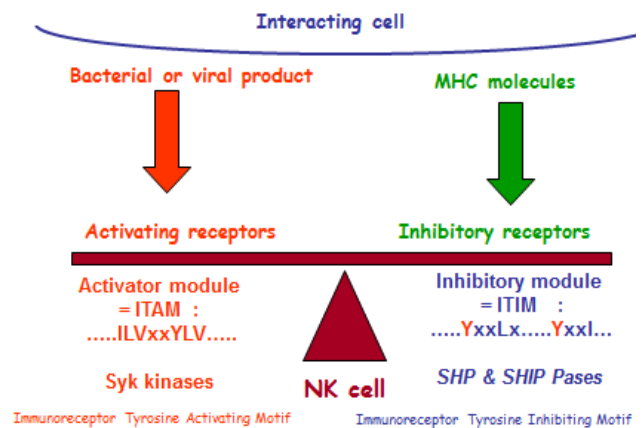
- Les **cellules T** du greffon
- La **compatibilité HLA**
- Et à présent, on essaye de mettre en évidence qu'il faut rechercher une **compatibilité sur les Rc des NK**, ce qui complique énormément les choses car ces récepteurs ne sont pas codés par des gènes présents sur le chromosome 6 comme les molécules HLA.

Les NK n'ont pas besoin de reconnaître un peptide antigénique particulier pour fonctionner c'est de l'immunité inné.

On a une **balance régulationnelle** entre les R<sub>cA</sub> et les R<sub>cI</sub>, si on manque de signal d'un côté ou de l'autre c'est une des fonctions qui vont prendre le dessus.

Pour la petite histoire : souvenez-vous de ce qu'on avait dit sur les lymphocytes T et les R<sub>cT</sub>, sur les motifs ITAM d'activation avec la tyrosine au milieu de leucine et valine, et bien on a exactement le même type de motif dans le cytoplasme des cellules NK. Il y a une grande communauté de transmission du signal même si ce qu'il y a en amont n'a rien à voir. **Le fonctionnement de transmission du signal** est donc très **proche**. Ensuite, elles recrutent d'autres protéines cytoplasmiques qui permettent des **phosphorylations**. Les R<sub>cI</sub> sont fait sur le même type, on a des récepteurs qui au lieu d'être ITAM avec la notion d'activation, ils ont la notion d'inhibition : on est aussi dans un contexte d'acide aminé de type leucine avec 2 résidus tyrosine régulièrement espacés.

## NK cell activities : a delicate balance

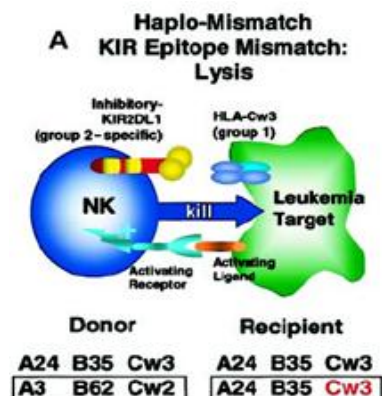


## Mismatch KIR lors d'une greffe hématopoïétique haplo-identique.

Exemple dans la vraie vie qui pose le problème de la greffe de cellule souche hématopoïétique. On a les cellules d'un donneur qui a ses propres déterminants de R<sub>c</sub> NK avec un R<sub>cI</sub> d'un type particuliers et chez ce receveur une cellule leucémique

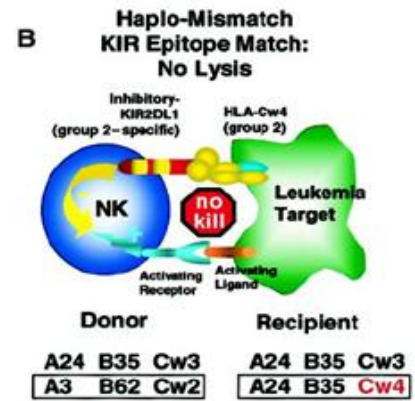
Le but est de l'éliminer.

Ici, le R<sub>cI</sub> d'un groupe qu'on va appeler le groupe 2. J'ai mon patient qui lui porte une molécule HLA CW3, il se trouve que ce type de molécule HLA, peut faire qu'il n'y a pas d'interaction avec le R<sub>cI</sub> donc là on est content car les cellules NK vont pouvoir s'activer en présence du ligand activateur qu'elles ont trouvés sur la cellule leucémique.



En revanche dans un autre contexte où on a un autre type HLA CW4 il peut reconnaître le Rci et s'il le reconnaît on n'a **pas de lyse possible**.

Dans ce cas je perds des chances d'éliminer des cellules tumorales.



Aujourd'hui, on voudrait savoir si la réponse de la cellule NK a un rôle ou pas dans la diminution du nombre de rechute dans les hémopathies maligne et si on a un intérêt peut être à tolérer une certaine non identité HLA au profit d'une identité pour les Rc NK.

*Voilà pour la dernière ronéo de l'année !!!*

*Bon courage pour les partiels ☺*