

# QUESTIONS IMMUNO

## 1. Structure et principales caractéristiques fonctionnelles du thymus.

### Structure

- **Le cortex**
  - Tissu serré : contacts intercellulaires ++
  - Cellules épithéliales du cortex très importantes pour la sélection des LT
  - Contient les **thymocytes** (futurs LT)
- **La médulla**
  - Plus claire que le cortex
  - Cellules épithéliales thymiques
  - Cellules dendritiques
  - **Corpuscule de Hassall** = structures cellulaires non lymphocytaires → destruction des cellules sélectionnées

### Principales caractéristiques fonctionnelles

- **Involue avec l'âge** → vestiges (remplacé par du tissu adipeux)
  - Certains tissus proches du TD prendraient le relais (la différenciation des LT et les réarrangements des TCR perdurent toute la vie)
- **Siège des différentes étapes de maturation des LT** → élaboration du **Rc T** (TCR) pour les Ag qui leurs sont présentés.
  - ⇒ Les cellules souches entrent dans le thymus (cortex) : densité cellulaire ++
  - ⇒ **95% de perte de cellules = SELECTION THYMIQUE**
  - ⇒ Modif du Rc T (→ reconnaissance du plus grand nb d'Ag)
  - ⇒ Nécessité pour ces cellules d'interagir avec des cellules du **CMH** (sinon élimination)
  - ⇒ **Les thymocytes reconnaissant trop bien le soi sont éliminés** → risque de maladie auto-immune
  - ⇒ La sélection se fait par des interactions serrées ++ entre thymocytes entrants et environnement

Les immunosuppresseurs (ex : cyclosporine) évitent le rejet d'un organe greffé, mais entraîne un risque d'immunodéficience → risque de cancer ! *Ce sont les cellules immunitaires qui font une réponse anti-tumorale. De plus, traitement toxique pour les reins.*

Donc, le thymus a un double rôle :

- Lymphopoïèse : prolifération des précurseurs T → Lymphocytes T différenciés CD4 ou CD8
- Sélection : 5% de LT sélectionnés / 95% subissent l'apoptose

## 2. Les différentes étapes conduisant à la migration trans-endothéliales, voies moléculaires

- ⇒ Pour rejoindre un foyer inflammatoire ou infectieux, les lymphocytes doivent traverser l'endothélium vasculaire → modification de leurs molécules de surfaces pour interagir avec la paroi (régulation ++ : signaux spécifiques, appel chimiotactique).
- ⇒ Formation d'agrégats plaquettaires et élimination des agents infectieux.

### Mécanisme de migration et familles moléculaires pour les 3 dernières phases

- (1) **Ralentissement** des cellules dans le flux sanguin grâce à des signaux délivrés par des facteurs solubles.
- (2) **Modification des molécules exprimées à la surface de l'endothélium** (≠ molécules de repos), reconnues par PN et Lc
- (3) **Tâtonnement, roulement** : **Sélectines**
- (4) **Arrêt ferme, étalement** : **Intégrines  $\alpha4\beta1$  ; VCAM-1**
  - Les cellules adhèrent à l'endothélium vasculaire de manière prolongée.
- (5) **Fixation et diapédèse** : **Intégrines  $\alpha\text{L}\beta2$  ; ICAM-1**
  - Diapédèse très rapide
  - *Pas de brèche dans la paroi vasculaire* (pas de modification des jonctions cellulaires).
  - Augmentation de la perméabilité vasculaire lors de l'inflammation.

### 2 modes de capacité de migration

- ⇒ **Paracellulaire** : migration des Lc au niveau des jonctions intercellulaires des cellules endothéliales.
- ⇒ **Transcellulaire** : migration des Lc au travers de la cellule endothéliale.

### Différentes migrations trans-endothéliales pour les :

- **Cellules naïves** : vers les ganglions pour rencontrer les Ag.
- **Mononuclées et polynucléaires** : vers les sites inflammatoires.
- **Cellules souches hématopoïétiques CD34** : dans la moelle osseuse, vers tous les compartiments si besoin
- **Cellules cancéreuses** (→ métastases) : on cherche à empêcher leur diffusion sans toucher au SI

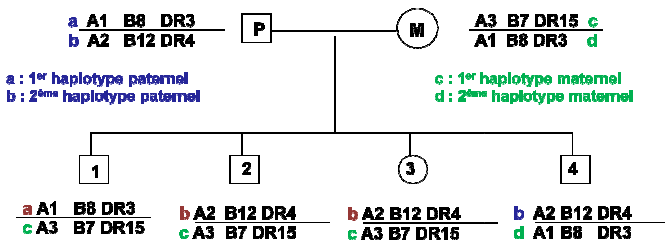
### 3. Etablir un tableau comparatif de l'immunité innée (naturelle) et de l'immunité acquise (adaptative)

		Immunité innée	Immunité acquise
Chronologie	Primo-infection	Réponse rapide : 1 <sup>ère</sup> barrière contre les pathogènes	2 <sup>e</sup> ligne de défense : tps de latence ≈ 7 jrs
	Infections répétées	Identique à la réponse primaire	Mémoire immunitaire → tps de latence quasi nul
Spécificité		Non	Oui (Ig et TCR)
Motifs moléculaires reconnus		Invariables et communs à de nombreux pathogènes	Propres à l'agent infectieux
Effecteurs cellulaires et moléculaires		Complément, cellules phagocytaires, et certaines cytokines - cellules : macrophages, PN, NK - molécules : défensines, IFNs, complément	CTL (L cytotoxiques) et plasmocytes producteurs d'Ac, avec l'aide des effecteurs innés - immunité cellulaire : LT, perforine, cytokines ... - immunité humorale : LB, Ac ...

### 4. Mode de transmission des gènes du CMH (dans une fratrie).

Les gènes HLA sont codés sur le bras court du **chromosome 6** (région MHC). Cet ensemble est transmis de génération en génération (utile pour établir des filiations) → **transmission « en bloc »** des gènes HLA = **HAPLOTYPES** (moitié du patrimoine génétique sur une région donnée et héritée de l'un des parents).

#### 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  $p=1-0,75^n$ .

Autrement dit, l'ensemble des gènes HLA (haplotype HLA) de l'un des chromosomes 6 paternels et de l'un des chromosomes 6 maternels est donc transmis aux enfants. Au sein d'une famille, la probabilité d'une identité HLA entre frères ou sœurs est ainsi d'une chance sur quatre. On ne peut associer les différents Ag entre eux et ainsi établir le typage paternel que si l'on a le typage de plusieurs enfants. Par exemple et dans ce cas, on retrouve pour le père : A1-A2-B8-B12-DR3-DR4. Il faut donc plusieurs enfants pour connaître l'association des Ag de chaque haplotype. La fréquence des recombinants est plus faible que la fréquence calculée = **déséquilibre de liaison**.

Par exemple, dans la population caucasienne, A1 coexiste très souvent avec B8 et DR3.

Ceci signifie que la probabilité de trouver associés deux allèles particuliers est supérieure au simple hasard.

Les enfants 1 et 2 sont dits haplo-identiques HLA (car 1

haplotype identique/2) ; les enfants 2 et 3 sont dits identiques HLA pour les 2 haplotypes parentaux.

Gènes « classiques » classe I : A, B, C (polymorphisme porté par une seule chaîne =  $\alpha$ )

Gènes « classiques » classe II : DP, DQ, DR (2 chaînes polymorphiques)

### 5. Molécules HLA de classe I : localisation des gènes, structure et rôle fonctionnel.

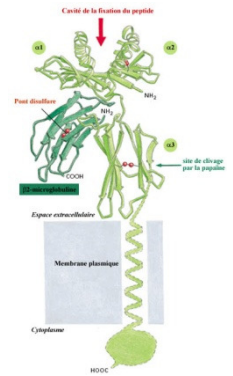
#### Localisation des gènes

- Pratiquement **toutes les cellules** nucléées de l'organisme expriment les molécules CMH de classe I. Leur densité varie selon le type cellulaire :
  - forte densité sur LB, LT, macrophages, cellules dendritiques ;
  - intermédiaire sur granuleux et cellules endothéliales ;
  - faible sur hépatocytes.
- ⇒ La densité d'expression peut augmenter dans un contexte inflammatoire → cytokines ↗ → densité sur cellules dendritiques x 10.
- 2 chaînes hétérodimériques :
  - une lourde, codée par le **chromosome 6** ;
  - une légère, non codée par le K6, mais constante entre les individus et les espèces.

#### Structure

- Glycoprotéines de membrane.
- POLYMORPHISME +++**

- Appartiennent à la **superfamille des Ig** (⚠ ne sont pas des Ig !) : structure fondamentale globulaire avec des domaines de type Ig
- **3** domaines extracellulaires :
  - **α1** et **α2** = hélices α (domaines distaux, forment la poche peptidique)
  - **α3** associé à la **β2-microglobuline** = feuillet β
    - ⇒ β2-microglobuline = soutien
  - peptide de petite taille ≈ 8 à 10 aa (origine virale, peptide du soi, ...)
    - ⇒ **On ne trouve pas à l'état physio de molécule d'HC sans peptide à l'intérieur !**  
Chez un individu normal, la majorité des molécules du CMH porte des Ag du soi (CMH vide instable).
- Résidus d'ancrage → interaction entre peptide et poche peptidique
  - ⇒ Il existe une adéquation entre la séquence en aa du peptide et la spécificité de la molécule HLA.
  - ⇒ Les résidus d'ancrage sont différents entre peptides qui se lient à différents allèles, mais sont similaires pour tous les peptides qui se lient à un même CMH de classe I.



### Rôle fonctionnel et Voies d'apprêtement des Ag

- ⇒ **Présentation de fragments de protéines ENDOGENES** : Ag viraux, protéines du soi en fin de vie ou défectueuses ...
  - Les **LT-CD8** sont susceptibles de répondre aux Ag présentés par les molécules CMH de classe I.

Rôle : régulation de la réponse immune.

- ⇒ Fragmentation (cytoplasme) : « étiquetage » des protéines à éliminer par la fixation d'ubiquitine → **protéasome** (*house keeping proteasome*) → obtention de petits peptides.

**Les cytokines pro inflammatoires, en particulier l'IFN $\gamma$** , ↑ ++ expression des molécules HLA de classe I, mais aussi de toutes les protéines impliquées (formation de l'immunoprotéasome, induction TAP, ...). De plus, l'environnement cytokinique stimule l'expression des HLA à la surface des cellules dendritiques. D'où une expression ++ des molécules HLA → présentation efficace de tous les peptides Ag.

Les gènes *LMP2* et *7* interviennent dans la formation de l'**immunoprotéasome** = complexe multi catalytique très actif.

- ⇒ Translocation des peptides issus du protéasome dans le RE :

→ Activation de la chaîne lourde via protéines *chaperonnes*

→ Arrivée de la β2-microglobuline qui se fixe sur l'HLA maintenue ouverte par la *protéine 57* (+ *calréticuline* et *calnexine*)

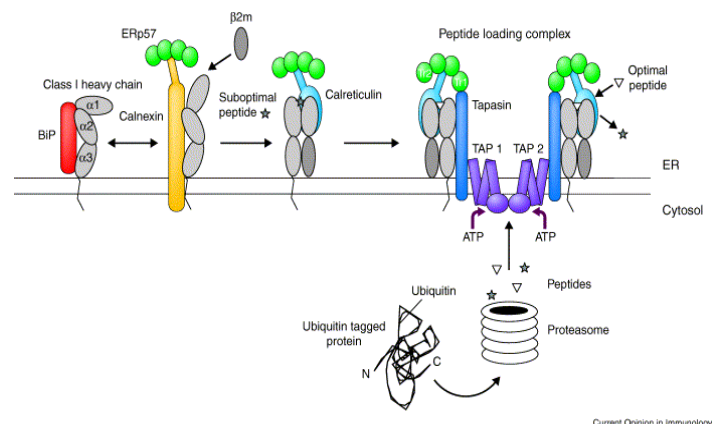
→ Entrée dans le RE via **transporteur TAP**

→ **Tapasine** = intermédiaire TAP-HLA

→ Fixation définitive du peptide dans la molécule d'HC

→ ± ajustement taille du peptide par des enzymes telles que *ERAP1* (peptidases)

- ⇒ Vésicules → Golgi → fixation pendant 24h à la membrane cellulaire : reconnaissance **LT CD8+** et MHC de classe I → **effet cytotoxique** (LT essaye de tuer la cellule qui porte ces peptides étrangers)
- ⇒ Puis, endocytose → protéasome, voire réexpression sous forme de débris



!!! Il s'agit donc d'un système très régulé, multimoléculaire : il faut que toutes les protéines s'expriment correctement pour que le système fonctionne !!!

Remarque : Des peptides exogènes peuvent rejoindre le système des molécules HLA de classe I si nécessité d'une présentation très efficace = Cross présentation.

## 6. Molécules HLA de classe II : localisation des gènes, structure et rôle fonctionnel.

### Localisation des gènes

- L'expression des molécules CMH de classe II est limitée à l'état basal aux : cellules dendritiques (x10 si environnement cytokinique favorable), macrophages et LB.

- Non exprimées à l'état basal sur les **LT** et les **cellules endothéliales** → **inductibles** (= nécessité d'une activation).
- 2 chaînes hétérodimériques codées par des gènes sur le bras court du **chromosome 6**

## Structure

- Glycoprotéines de membrane.
- **POLYMORPHISME +++**
- Appartiennent à la **superfamille des Ig** (⚠ ne sont pas des Ig !) : structure fondamentale globulaire avec des domaines de type Ig
- **2** domaines de type Ig, ancrés à la membrane plasmique
  - ⇒ Donc, une petite région intra-cytoplasmique → transmission d'un signal
  - 2 chaînes indépendantes, 1 lourde et 1 légère (= domaines distaux) → poche peptidique pour l'Ag
  - Peptide un peu + grand que pour la classe I : 9 à 13 aa
  - ⇒ **On ne trouve pas à l'état physio de molécule d'HC sans peptide à l'intérieur !** Chez un individu normal, la majorité des molécules du CMH porte des Ag du soi (CMH vide instable).

## Rôle fonctionnel et Voies d'apprêtement des Ag

- ⇒ **Présentation de fragments de protéines EXOGENES** : bactéries, capsides virales, protéines du soi ...
  - Les **LT-CD4** sont susceptibles de répondre aux Ag présentés par les molécules CMH de classe II.

*Rôle : régulation de la réponse immune.*

- ⇒ Dès sa synthèse dans le RE, l'hétérodimère HLA de classe II s'associe à la **protéine/chaîne invariante** qui va obstruer la poche peptidique et ainsi empêcher la capture d'un peptide du RE.
- ⇒ Chargement d'un peptide dans le « **compartiment des molécules de classe II** », juste après le Golgi où le peptide est maturé et glycosylé.
  - Sous l'influence du gène **HLA-DM** (sur K6), la chaîne invariante est découpée en morceaux.
  - Les peptides exogènes, apportés par les endosomes, s'intègrent à la molécule.
  - Une partie de la protéine invariante persiste : **CLIP**, jusqu'à ce que le peptide antigénique soit chargé.
- ⇒ L'ensemble **peptide + 2 chaînes du CMH** s'exprime à la surface cellulaire et est reconnu par un Rc T (préférentiellement porté par les **LT CD4**).

## 7. Par quels mécanismes les protéines virales peuvent-elles détourner la réponse immunitaire ? (2 exemples)

Certain virus « échappent » au système immunitaire en inhibant ou en bloquant la présentation de l'Ag par le MHC de classe I. Pour bloquer l'expression des molécules HLA à la surface des cellules, le virus peut agir à plusieurs niveaux de la voie d'apprêtement : (choisir 2 exemples parmi les suivants)

- ⇒ **Bloquer l'entrée ou la sortie du CMH des peptides** : la molécule d'**évasine** bloque l'entrée des peptides dans la poche peptidique.
- ⇒ **Empêcher la fixation de la tapasine sur la molécule HLA, et ainsi l'interaction avec le transporteur TAP et l'entrée dans le RE** : la **molécule E19** qui bloque **par compétition** la fixation tapasine-HLA.
- ⇒ **Dislocation des molécules de classe I** : par une action concertée de différentes molécules, **les protéines de cytomégalo virus** bloquent l'exportation des Ag du CMV vers la surface cellulaire.
- ⇒ **Le détournement des molécules de MHC** : même si elles sont chargées en Ag, même si elles sortent du RE, même si elles sont dans les vésicules, elles peuvent à un moment donné être détournées et ne plus être aptes à s'exprimer à la surface des cellules.

## 8. Principe du concept de restriction de la réponse anti-virus par le CMH

Modification des protéines naïves en peptides antigéniques pour que la présentation soit possible par le MCH au TCR → transformation/processing.

- Les Ag présentés par les **molécules HLA de classe I** sont reconnues par les **LT CD8+** (**CTL = cytotoxic T lymphocytes**)
  - L'expression ubiquitaire de ces dernières permet aux mécanismes effecteurs de l'immunité dépendant des lymphocytes T CD8 de s'exercer vis-à-vis de la quasi-totalité des cellules nucléées.
- Les Ag présentés par les **molécules HLA de classe II** sont reconnus par les **LT CD4+** (**T<sub>Helper</sub>**) : coopération avec les LB pour la production d'Ac.

- Expression à la surface des cellules présentatrices d'Ag « professionnelles » (cellules dendritiques, macrophages et LB).

Les expériences de Zinkernagel et Doherty ont ainsi montrées que la cytotoxicité des cellules T n'est pas seulement spécifique d'un Ag, mais aussi spécifique pour les Ag MHC de l'individu. Donc, **les TCRs sont spécifiques pour l'Ag** (→ polymorphisme) ET pour les déterminants du MHC de classe I ou de classe II (MHC restricted-recognition of antigen). Autrement dit, une cellule T va reconnaître un Ag étranger seulement dans le contexte de son propre CMH.

On parle de **restriction de classe I ou de classe II** de la reconnaissance au CMH.

## 9. Structure et fonction du Rc T pour l'Ag

La réponse immunitaire spécifique est mise en jeu quand les Ag sont **spécifiquement fixés** par des molécules de reconnaissance appelées récepteurs pour l'Ag. Il en existe 2 types : les Ig (sous forme membranaire, c'ad les BCR ou Rc des LB) et les Rc des LT (TCR). Autrement dit, le TCR est, avec le BCR, un des **2 récepteurs spécifiques des Ag**.

### Structure

- Expression **membranaire** des TCR sur les LT (**jamais soluble**).
  - Hétérodimère  $\alpha\beta$  ou  $\gamma\delta$ 
    - Donne naissance aux 2 types majeurs de cellules T : les T  $\alpha\beta$  et les T  $\gamma\delta$
  - Configuration en « domaines », caractéristique **des protéines de la superfamille des Ig** MAIS NE SONT PAS DES IMMUNOGLOBULINES !!! → *Ig-like*
  - **Monovalent**
  - Plusieurs chaînes avec un domaine variable sur chaque chaîne et 4 régions hypervariables
  - Associé au **complexe CD3** (activateur) pour permettre la transmission du signal à l'intérieur de la cellule +++
  - Région cytoplasmique **courte** qui ne permet pas la transduction d'un signal dans la cellule, d'où la nécessité du complexe CD3.
- ⇒ Ce récepteur T pour l'Ag est un **récepteur de reconnaissance** (avec 1 unique site de reconnaissance)

### Fonction

- ⇒ Rc porté par les LT, qui reconnaît les Ag d'une façon doublement spécifique :
  - **Spécificité pour l'Ag (qui a été modifié et traité, puis présenté par le CMH),**
  - **Spécificité pour les déterminants du MHC classe I ou classe II qui portent l'Ag (MHC restricted-recognition of antigen).**
- ⇒ Diversité du répertoire des TCR qui doivent reconnaître toutes les structures antigéniques possibles.
  - Au cours d'un contact avec un Ag, il y a sélection des lymphocytes portant les Rc reconnaissant spécifiquement les épitopes antigéniques en présence.

⚠ La cellule T ne reconnaît un Ag étranger que dans le contexte de son propre CMH (= **restriction au soi**) + spécificité à l'Ag.

Source de CTLs		Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro			
		MHC <sup>a</sup> 0 virus	MHC <sup>a</sup> infectée par virus X	MHC <sup>b</sup> 0 virus	MHC <sup>b</sup> infectée par virus X
MHC murin	Immune pour virus X ?	CTL cytotoxicité de la cible in vitro?			
MHC <sup>a</sup>	non	Non	Non	Non	Non
MHC <sup>a</sup>	oui	Non	oui	Non	Non
MHC <sup>b</sup>	non	Non	Non	Non	Non
MHC <sup>b</sup>	oui	Non	Non	Non	oui

Annotations du tableau :

- CTLS sont spécifiques pour l'antigène et MHC<sup>a</sup> (classe I pour CTLs)
- CTLS sont spécifiques pour l'antigène et MHC<sup>b</sup> (classe I pour CTLs)
- MHC<sup>a</sup> spécifique CTL?
- CTL Virus spécifique?

L'expérience de Zinkernagel et Doherty a permis de montrer cette **double spécificité** des TCR grâce à des modèles murins.

Quelle est la cellule T cytotoxique (CTL) qui va être capable de lyser les cellules infectées ?

Ex 1 : si on met en présence une cellule de type MHC<sup>a</sup> infectée par le virus X avec un TCR de type MHC<sup>a</sup> non dopé, il n'y a pas de lyse.

Ex 2 : si on met en présence une cellule de type MHC<sup>a</sup> infectée avec un TCR de type MHC<sup>a</sup> dopé/actif, il y a une lyse importante des cellules infectées par le virus.

Ex 3 : si on adresse à des molécules qui présentent le MHC<sup>b</sup> les cellules infectées de types MHC<sup>a</sup> : que le TCR soit dopé ou non contre le virus, il n'y a pas de lyse car non HLA-compatibles.

Zinkernagel and Doherty, Nature, 1974

(Ce tableau est à bien comprendre car elle peut nous le donner avec des cases vides à compléter ...)

## 10. Différenciation des LT

Elle s'effectue **dans le thymus**.

Les précurseurs des lymphocytes T arrivent dans **la corticale**, on parle alors de **thymocytes** qui interagissent avec les nombreuses cellules épithéliales de leur environnement.

- La **Sélection positive** survient au niveau du **cortex**. Elle permet d'éliminer les cellules qui **ne reconnaissent pas assez les MCH**.  
→ Les cellules qui sont éliminées sont celles que ne subissent pas de sélection positive, donc une faible affinité pour les complexes CMH-peptide du soi
- La **Sélection négative** survient au niveau de la **medulla**. Elle permet d'éliminer les cellules **qui reconnaissent trop le MCH** et qui risquent de déclencher une réaction auto-immune.  
→ Les cellules qui sont éliminées sont celles qui subissent une sélection négative, donc une trop grande affinité pour les complexes CMH-peptide du soi.

Cette sélection entraîne 95 % des cellules vers l'apoptose.

Les futurs lymphocytes T vont passer par différents stades d'expression de marqueurs :

- **Double négatif** : n'expriment aucun marqueurs (ni CD4 ni CD8)
- **Double positif** : Expriment les marqueurs **CD4 et CD8** et commencent à exprimer le complexe CD3
- **Simple positif** : Lors du passage du cortex à la médullaire, la cellule passe **soit en CD4 soit en CD8**. Ce sont des LT «naïfs» car n'ont jamais été en contact avec un Ag. Les cellules possèdent un **complexe CD3 fonctionnel**.

C'est également dans le thymus que va se générer la diversité du TCR pour l'Ag :

La chaîne  $\beta$  du TCR va subir des processus d'association et de réarrangement, qui associés aux nombreux gènes de région variable  $\alpha$ , de région constante et de région jonctionnelle vont donner **un nombre de récepteur T possible pour l'antigène impressionnant**.

**Les réarrangements des gènes du TCR sont permis par des enzymes : RAG-1 et RAG-2** (Recombination Activators Genes).

*Ces enzymes permettent aussi le réarrangement des Ig, mais dans la moelle osseuse.*

## 11. Structure et fonction des Immunoglobulines

Les Ig se présentent sous 2 formes :

- solubles = les anticorps,
- membranaires = les récepteurs pour des lymphocytes B (BCR).

Le récepteur B pour l'Ag est constitué d'une **molécule d'immunoglobuline** (= glycoprotéine) :

- **2 chaînes lourdes**
  - Plusieurs types : les **isotypes** ( $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ )
  - **L'isotype** de cette chaîne lourde détermine à lui seul la classe de l'immunoglobuline.
    - *Isotype* → *classe d'Ig*
    - $\mu$  → IgM
    - $\gamma$  → IgG
    - $\alpha$  → IgA
    - $\delta$  → IgD
    - $\epsilon$  → IgE
  - **Commutation isotypique** = cet isotype varie de façon séquentielle au cours d'une réponse d'un clone de LB (cela signifie que j'initie d'abord les IgM, puis les IgG).
  - Il existe aussi des **sous-isotypes**  $\gamma$  et  $\alpha$  qui déterminent des sous-classes d'IgG (IgG<sub>1, 2, 3, 4</sub>) et d'IgA (IgA<sub>1</sub> et <sub>2</sub>).
- **2 chaînes légères** : 60 % kappa et 40 % lambda
  - ⇒ Une anomalie de ce rapport kappa/lambda permet de diagnostiquer une éventuelle prolifération monoclonale des LB (myélome).
  - ⇒ En outre, le myélome est souvent associé à un excès de chaînes légères (non incorporées dans des Ig).

Chaînes légères et lourdes sont organisées en **domaines** et reliées entre elles par **de nombreux ponts disulfures** (entre chaînes légères et lourdes, et entre les 2 chaînes lourdes).

- **La partie charnière** (Hinge) permet la **flexibilité de la molécule d'Ig**.

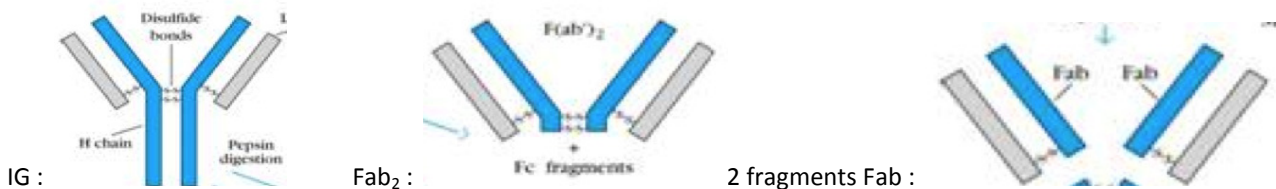
Ces molécules ont une grande capacité de mobilité et de flexibilité.

Le niveau de **glycosylation** de la molécule permet de moduler la reconnaissance de l'antigène par le récepteur B.

Dans les chaînes d'Ig, on retrouve plusieurs régions :

- Peu variables

- **Hyper variables** : Ce sont les **zones de liaison à un antigène** (= complémentarité avec un Ag). On retrouve une grande variabilité d'acides aminés. Ce sont les régions **CDR** (*complement determining region*).



Dans la molécule d'Ig on retrouve :

- La **Fraction cristallisable (Fc)** : une fraction **constante** (mais pas l'intégralité de la fraction constante de l'Ig)
  - Sa **glycosylation** est très importante dans :
    - La solubilité des Ig
    - L'élimination des complexes immuns
- La **Fraction de liaison à l'antigène (Fab ou Fab<sub>2</sub>)** : ces régions Fab sont très **variables** (mais pas complètement, il existe des fractions constantes incluses).

*Donc : régions constantes = Fc (partie constante des chaînes lourdes) + une partie du fragment Fab (partie constante des chaînes légères).*

Le **réarrangement du récepteur à l'antigène** se fait grâce à une famille de plusieurs gènes qui s'associent de manière **combinatoire**. Une association de gènes va donner naissance à une seule possibilité de sous-types d'Ig avec une reconnaissance antigénique particulière, et donc une spécificité. Les multiples combinaisons de gènes possibles permettent de générer de multiples molécules différentes, toutes spécifiques d'un Ag.

Séquence dans la sécrétion des IgM et des IgG : **Commutation isotypique** (d'abord synthèse d'IgM, puis d'IgG).

- **Infection aiguë** : Reconnaissance de l'antigène par les IgM des LB. Donc sécrétion d'**IgM**, retrouvée dans le sérum.
  - **Infection sub-aiguë** : On retrouve **des IgM et des IgG** (les LB se sont différenciés pour produire des IgG).
  - **Infection ancienne** : **Seulement des IgG**.
- ⇒ Très utile dans le diagnostic des hépatites et notamment pour les donneurs d'organes (le donneur est-il encore infecté par le VHB ou est-ce ancien ?)

<b>IgM</b>	Les IgM sont <b>les premiers anticorps sécrétés</b> , on les retrouve dans le sérum dès le début de l'infection. Ils sont sécrétés <b>avant l'hypermutation somatique</b> et <i>ne peuvent pas traverser la barrière placentaire</i> . - Ils sont <b>monomériques</b> lorsqu'ils sont <u>membranaires</u> . - Ils sont <b>pentamériques</b> lorsqu'ils sont <u>sécrétés</u> (= IgM sériques), ce qui <b>augmente leur affinité avec l'antigène</b> . Ils fixent alors les <b>protéines du complément</b> .
<b>IgG</b>	Les IgG sont majoritaires dans le sérum (70-75 %) et <i>traversent le placenta</i> pour protéger le fœtus. Elles sont intra et extra vasculaires. Elles sont sécrétées APRES les IgM. Selon le sous-type d'IgG, il y aura une gradation de l'activité. Elles sont toujours <b>monomériques</b> avec une <b>région charnière</b> particulièrement importante dans la flexibilité.
<b>IgA</b>	Les IgA sont présentes dans <b>les sécrétions</b> digestives, respiratoires, génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : <b>endroits stratégiques de barrière immunitaire</b> → rôle fondamentale dans <b>l'immunité muqueuse</b> ! Elles sont <b>monomériques</b> dans le sérum et <b>dimériques</b> dans les muqueuses.
<b>IgE</b>	Les IgE sont impliquées dans les <b>réactions allergiques</b> . Elles sont capables d'induire <b>la dégranulation mastocytaire</b> lorsque leur fraction Fc se fixe sur les mastocytes.

**Fonction antimicrobienne des immunoglobulines :**

- ⇒ Neutralisation des agents infectieux,
- ⇒ Activation de la voie classique du complément,
- ⇒ Opsonisation.

## 12. Structure et fonctions du Rc B pour l'Ag

Le BCR est la forme **membranaire** d'une Ig (sur les LB). Il reconnaît un Ag : c'est un **récepteur pour l'Ag** (mais à l'inverse du TCR, l'Ag n'a pas besoin d'être modifié : on dit qu'il reconnaît l'épitope antigénique natif).

Ce récepteur pour l'Ag est constitué d'une molécule d'Ig : cf réponse à la question 11 : structure d'une Ig (dans sa composante membranaire, et non sérique).

### 13. Différenciation des LB

La différenciation des lymphocytes B s'effectue **dans la moelle osseuse**.

1. **Cellules souches** → **Lymphocytes pro-B**

Les **cytokines** et **interleukines** peuvent agir sur cette étape de différenciation (notamment IL-7).

2. Lymphocytes pro-B → **Lymphocytes pré-B**

Le récepteur B pour l'antigène, d'abord non complètement achevé, devient vraiment fonctionnel. Synthèse des chaînes lourdes d'Ig.

3. Lymphocytes pré-B → **Lymphocytes B immatures**

On voit apparaître le marqueur de différenciation **CD20** et, de façon concomitante, on voit apparaître la molécule **d'IgM**.

4. Le lymphocyte B immature devient **Lymphocyte B mature**.

On voit apparaître les Ig de **type D**, en plus des IgM : la présence simultanée de ces 2 types d'Ig signe la fin de la différenciation. On a aussi l'apparition de **CD22**.

Marqueurs spécifiques de la différenciation en LB :

- **Molécule CD19**
- **HLA classe 2** (HLA DR par ex) : exprimée fortement, très tôt dans la différenciation, de façon constitutive sur les LB, ainsi que sur les LT activés.
- **Marqueur TDT** (Terminal Deoxynucleotidyl transferase) : enzyme importante pour le réarrangement des gènes.

Cette différenciation entraîne la perte de nombreux LB auto-réactifs (pourraient engendrer une réaction auto-immune en produisant beaucoup trop d'anticorps)

### 14. Décrire les principes d'obtention des Ac monoclonaux annulé !

### 15. Comparer les caractéristiques moléculaires et fonctionnelles des LT cytotoxiques et des cellules NK

Il y a 2 types d'effecteurs cytotoxiques qui contribuent à la réponse immunitaire :

- Les LT cytotoxiques, spécifiques d'un Ag,
- Les cellules Natural Killer, non spécifiques d'un Ag.

LT cytotoxiques (CTL)	NK
	Grande taille et nombreuses granules, appelés « grands lymphocytes granuleux » (5 à 10% des lymphocytes circulants)
Passent par le <b>thymus</b> pour subir leur maturation et leur sélection.	Sont produits dans la <b>moelle osseuse</b> et ne passent pas par le thymus.
Activité <b>spécifique</b>	Activité <b>aspécifique</b>
Expression du récepteur des lymphocytes T (TCR) qui est <b>extrêmement variable</b> .	Expression de récepteurs <b>invariables activateurs (RcA) ou inhibiteurs (Rci)</b> qui reconnaissent des ligands exprimés sur les cellules cibles → signaux induisant la mort ou non de la cellule qui porte le ligand.
Expression des marqueurs CD8 et CD3.	Expression des marqueurs CD16 et CD56.
Immunité <b>adaptative</b>	Immunité <b>innée</b> (donc réponse rapide)
Ne reconnaît un antigène que dans le cadre de son propre CMH : molécules HLA de classe I.	Ne reconnaît pas le CMH en tant que tel mais <i>certaines spécificités</i> du CMH. Reconnaît et tue des cellules anormales (malades, cancéreuses, infectées par un virus), notamment si expression du CMH de classe I trop faible pour que les CTL puissent agir.