

1. Structure et principales caractéristiques fonctionnelles du thymus	2. Migration trans-endothéliales	3. Comparaison im. innée et acquise	
<p><b>STRUCTURE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cortex : contacts interCr +, Cellules épithéliales et <b>thymocytes</b> (précurseurs LT)</li> <li>- Médulla (claire, C épith thymiques + dendritiques + Corp. De Hassal (destruction Cr))</li> </ul> <p><b>FONCTION :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Involue avec l'âge (-&gt; TA)</li> <li>- Maturation des LT et élaboration du Rc T pour les Ag</li> <li>- Sélection thymique (95% d'apoptose)</li> <li>- Interaction avec CMH</li> <li>- Elimination des thymocytes qui ne reconnaissent pas ou trop le CMH</li> </ul> <p>Sélection : <b>Interaction serrée thymocytes et environnement</b></p> <p>Rôles : <b>lymphopoïèse (prolifération -&gt; CD4 ou CD8) et SELECTION</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Ralentissement</b> : signaux par des facteurs solubles</li> <li>2. <b>Modification des molécules de surface de l'endoT</b> reconnues</li> <li>3. <b>Tatonnement et roulement : Selectines</b></li> <li>4. <b>Arrêt ferme et étalement</b> : Intégrines α4β1 et VCAM-1</li> <li>5. <b>Fixation et diapédèse</b> : Intégrines αLβ2 ICAM-1 : <i>Diapédèse dans brèche.</i></li> </ol> <p><i>Nécessité de traverser l'endoT pour rejoindre un foyer inflammatoire ou infectieux : Mononuclées et polynucléaires.</i></p> <p><i>+ Cellules souches CD34, cellules cancéreuses + cellules naïves vers les ganglions</i></p> <p><i>Migration paracellulaire (au niveau des jonctions) ou transcellulaire (au travers de la cellule endoT)</i></p>	<p><b>Innée</b></p> <p>primo-inf : Réponse rapide Infection répétée : idem NON SPECIFIQUE Motifs reconnus <b>invariables et communs</b> Effecteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Système complément : C</li> <li>- phagocytaires et cytokines</li> <li>- Cellules : macrophages, PN, NK</li> <li>- Molécules : défensines, IFNs et complément</li> </ul>	<p><b>Adaptative</b></p> <p><b>Réponse LENTE (7j)</b> en primo infection puis Rapide si infection répétée (<b>mémoire immunitaire</b>) SPECIFIQUE (Ig et TCR) Motifs reconnus PROPRES à l'agent infectieux Effecteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytotoxiques Lympho</li> <li>- Plasmocytes (Ac)</li> </ul> <p>Immunité cellulaire : LT perforine Immunité humorale : LB Ac</p>
4. Transmission des gènes du CMH	5. HLA classe 1 Localisation structure et Rôle	7. HLA classe 2 Localisation Structure et Rôle	
<p>Gènes HLA (CMH humains) = <b>bras court du K6. Transmission en bloc</b> en HAPLOTYPES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfant = Haplotype paternel (l'ensemble des gènes HLA d'un des K6 paternel) + un Haplotype maternel (idem)</li> <li>- Proba d'identité HLA frère/soeur = 1 chance / 4</li> <li>- Typage paternel : si plusieurs enfants 3 possibilités</li> <li>- Identiques HLA = Les 2 haplotypes identiques</li> <li>- Haplo-identiques = 1 sur 2 identique</li> <li>- Différents</li> </ul> <p><b>Déséquilibre de liaison : la fréquence des recombinants est plus faible que la fréquence calculée</b> (probabilité de 2 allèles associés supérieure au simple hasard)</p> <p>Gènes classiques : Classe 1 : ABC (polymorphisme = chaîne alpha) Classe 2 : DP DQ DR (2 chaînes font le polymorphisme)</p>	<p><b>Localisation</b> : Toutes les cellules nucléées de l'organisme. +++ Cellules <b>dendritiques LB LT macrophages</b> /++ Granuleux et C EndoT / + Hépatocytes ↗ densité dans un contexte inflammatoire (cytokines, dendritiques++)</p> <p><b>Structure</b>: Glycoprotéine de membrane, Polymorphisme ++ <b>Superfamille des Ig</b> - <b>3 domaines EC</b> α1 et α2 = Hélice α = poche peptidique + α3 + β2 microglobuline = feuillet β (soutien) - + Un peptide (toujours) de 8 à 10 aa (Ag du soi ou étranger) - Adéquation séquence peptidique et molécule HLA (résidu d'ancrage) <b>Fonction</b> : Présentation de fragments ENDOGENES (Ag viraux ou prot du soi). Les LTCD8 répondent aux Ag présentés par HLA C1 <b>Apprêtement</b> : Fixation ubiquitine sur la protéine -&gt; dans l'immunoprotéasome (↗ cytokines) -&gt; peptides dans le RE (entrée via transporteur <b>TAP + Tapasine</b>) -&gt; activation par protéines chaperonnes, arrivée β2 globuline (+ p57) -&gt; fixation dans la molécule d'HC -&gt; Golgi - Membrane plasmique -&gt; Reconnaissance LTCD8 et effet cytotoxique</p>	<p><b>Localisation</b> - Basal : Cellules dendritiques Macrophages et LB - Inductible : LT et Cellules endothéliales Sur le bras court du K6</p> <p><b>Structure</b> Glycoprotéine de membrane polymorphisme +, <b>superfamille des Ig. 2 domaines type Ig</b> sur la membrane plasmique. Chaînes indépendantes (1 lourde + 1 légère) + Peptide (9-13aa)</p> <p><b>Fonction</b> Présentation des fragments EXOGENES : bactéries capsides virales, protéines du soi Reconnus par les LTCD4. <b>Apprêtement</b> Hétérodimère classe 2 associé à la <b>protéine invariante</b> obstruant la poche peptidique . Chargement du peptide dans «compartiment des molécules de classe II). Chaîne invariante découpée (grâce à HLA-DM), persiste zone CLIP Les peptides <b>exogènes arrivés par endosomes</b> s'intègrent à la molécule et CLIP s'en va. Peptide + 2 chaînes CMH exprimés à la membrane</p>	
7. Mécanismes détournement de la RI	8. Restriction de la réponse anti-virus par le CMH		
<p>Des virus échappent au SI en inhibant ou bloquant la présentation de l'Ag par le <b>CMH CLASSE 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloquer l'entrée du peptide dans le CMH : <b>Evasine (bloque l'entrée du peptide dans la poche peptidique)</b></li> <li>- <b>Empêcher la fixation de la tapasine sur la molécule HLA</b> (plus d'interaction avec le transporteur TAP et plus d'entrée dans le RE) <b>Molécule E19</b> bloque par compétition la fixation tapasine-HLA</li> </ul>	<p>Une transformation/un processing a lieu sur les protéines naïves pour les transformer en <b>peptides antigéniques</b> -&gt; présentation possible dans le CMH -&gt; Reconnaissance possible par le <b>TCR</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Reconnaissance classe</b> : Classe 1 par les LTCD8 C2 par LTCD4</li> <li>2. Reconnaissance de l'Ag (spécificité du récepteur)</li> <li>3. Reconnaissance d'un <b>AG + DU CMH le TCR ne reconnaît l'Ag que dans le contexte de son propre CMH.</b> (Zinkernagel &amp; Doherty) = Restriction de classe I ou UU de la reconnaissance au CMH</li> </ol>		

<h3>9. Structure &amp; Fonction du Rc T pour l'Ag</h3> <p>TCR = Récepteur du lymphocyte T spécifique pour l'Ag porté par le CMH qu'il connaît</p> <p><b>Structure</b>  Expression membranaire sur les LT. Hétérodimère αβ ou Gamma/Delta. Configuration en domaines -&gt; <b>Superfamille des Ig</b> (Ig-like) Monovalent. Plusieurs chaînes + 4 domaines hypervariables. Associé au <b>complexe CD3</b> =&gt; transmission du signal à l'int de la cellule (car région cytoplasmique courte).</p> <p><b>Recepteur de RECONNAISSANCE</b> (un site)</p> <p><b>Fonction</b>  - Spécificité pour l'Ag (modifié processé) et pour les déterminants du MHC classe I ou II (MHC restricted recognition of antigen)  - Diversité ++ des TCR : reconnaissance de tous les Ag  Expériences de Zinkernagel &amp; Doherty : Double spécificité des TCR grâce à des modèles murins)</p>	<h3>10. Différenciation des LT</h3> <p><b>Dans le THYMUS.</b> Thymocytes dans la corticale Interaction + avec les C épithéliales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CORTEX = Sélection positive : Elimination des cellules qui <b>ne reconnaissent pas les CMH</b> (élimination des C non sélectionnées)</li> <li>- MEDULLA = Sélection négative : Elimination des cellules <b>qui reconnaissent trop le CMH</b> (élimination des C sélectionnées) =&gt; 95 % d'apoptose</li> </ul> <p>Expression de marqueurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Double négatif</li> <li>- Double positif (CD4 et CD8 + CD3)</li> <li>- Simple positif (passage cortex medulla CD4 OU CD8 + CD3 fonctionnel)</li> </ul> <p>+ Création de la diversité des TCR (chaîne β ++ Réarrangements par les gènes RAG-1 et RAG-2)</p>	<h3>11. Structure et fonction des Ig</h3> <p>Ig : 2 formes Soluble (anticorps) et membranaire (les Récepteur pour les LB (BCR))  BCR : molécule <b>d'immunoglobuline</b>  - 2 chaînes lourdes : <b>isotypes</b> (u-&gt; IgM α-&gt; IgA γ-&gt; IgG δ -&gt; IgD ε-&gt; IgE). Commutation isotypique : variation <b>séquentielle</b> des isotypes (et donc des Ig) au cours de la RI (IgM puis IgG) + sous isotypes  - 2 chaînes légères 60 % kappa et 40 % lambda  Organisées <b>en domaine</b> + ponts disulfures ++  - Partie charnière : flexibilité  + Glycosylation (mobilité et flexibilité (reconnaissance des Ag))</p> <p>Régions Hypervariables = Zones de liaisons à l'Ag (région CDR <b>Fab</b>)  La Fc (fraction cristallisable) est constante. Fab très variables (+ partie constante)  Réarrangement du Rc à l'Ag : plusieurs gènes associés de manière combinatoire.  Commutation isotypique : -Infection <b>aiguë</b> IgM / <b>sub-aiguë</b> IgM + IgG / <b>chronique</b> : IgG</p>																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Source de CTLs</th> <th colspan="4">Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro</th> </tr> <tr> <th>MHC murin</th> <th>Immune pour virus X ?</th> <th>MHC<sup>0</sup> virus</th> <th>MHC<sup>a</sup> infectée par virus X</th> <th>MHC<sup>b</sup> 0 virus</th> <th>MHC<sup>b</sup> infectée par virus X</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">CTL cytotoxicité de la cible in vitro?</td> </tr> <tr> <td>MHC<sup>a</sup></td> <td>non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> </tr> <tr> <td>MHC<sup>a</sup></td> <td>oui</td> <td>Non</td> <td>oui</td> <td>Non</td> <td>Non*</td> </tr> <tr> <td>MHC<sup>b</sup></td> <td>non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> </tr> <tr> <td>MHC<sup>b</sup></td> <td>oui</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>oui</td> </tr> </tbody> </table>	Source de CTLs		Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro				MHC murin	Immune pour virus X ?	MHC <sup>0</sup> virus	MHC <sup>a</sup> infectée par virus X	MHC <sup>b</sup> 0 virus	MHC <sup>b</sup> infectée par 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	<table border="1"> <tr> <td><b>IgM</b></td> <td><b>1ers</b> anticorps sécrétés, dans le sérum au début de l'infection. sécrétés avant l'<u>hypermutation</u> somatique. <u>Traversent</u> pas le placenta. <b>monomériques</b> lorsqu'ils sont membranaires. <b>pentamériques</b> sécrétés ce qui augmente leur affinité avec l'antigène. Ils fixent alors les protéines du complément</td> </tr> <tr> <td><b>IgG</b></td> <td><b>Les IgG</b> majoritaires dans le Sérum (70-75 %) <u>traversent</u> le placenta pour protéger le <b>Fœtus</b>. Elles sont intra et extra vasculaires. Ils sont sécrétés après les <b>IgM</b>. Selon le sous-type d'<b>IgG</b>, il y aura une gradation de l'activité.</td> </tr> <tr> <td><b>IgA</b></td> <td>Les <b>IgA</b> dans <b>les sécrétions</b> digestives respiratoires génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : <b>endroits stratégiques de barrière immunitaire</b>. Elles sont monomériques dans le sérum et <b>dimériques</b> dans les muqueuses</td> </tr> <tr> <td><b>IgE</b></td> <td>Les <b>IgE</b> dans les réactions allergiques. Induction de la <u>dégranulation mastocytaire</u>(fraction <b>Fc</b> se fixe sur les mastocytes).</td> </tr> </table>	<b>IgM</b>	<b>1ers</b> anticorps sécrétés, dans le sérum au début de l'infection. sécrétés avant l' <u>hypermutation</u> somatique. <u>Traversent</u> pas le placenta. <b>monomériques</b> lorsqu'ils sont membranaires. <b>pentamériques</b> sécrétés ce qui augmente leur affinité avec l'antigène. Ils fixent alors les protéines du complément	<b>IgG</b>	<b>Les IgG</b> majoritaires dans le Sérum (70-75 %) <u>traversent</u> le placenta pour protéger le <b>Fœtus</b> . Elles sont intra et extra vasculaires. Ils sont sécrétés après les <b>IgM</b> . Selon le sous-type d' <b>IgG</b> , il y aura une gradation de l'activité.	<b>IgA</b>	Les <b>IgA</b> dans <b>les sécrétions</b> digestives respiratoires génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : <b>endroits stratégiques de barrière immunitaire</b> . Elles sont monomériques dans le sérum et <b>dimériques</b> dans les muqueuses	<b>IgE</b>	Les <b>IgE</b> dans les réactions allergiques. Induction de la <u>dégranulation mastocytaire</u> (fraction <b>Fc</b> se fixe sur les mastocytes).
Source de CTLs		Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro																																																	
MHC murin	Immune pour virus X ?	MHC <sup>0</sup> virus	MHC <sup>a</sup> infectée par virus X	MHC <sup>b</sup> 0 virus	MHC <sup>b</sup> infectée par 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																																														
<b>IgM</b>	<b>1ers</b> anticorps sécrétés, dans le sérum au début de l'infection. sécrétés avant l' <u>hypermutation</u> somatique. <u>Traversent</u> pas le placenta. <b>monomériques</b> lorsqu'ils sont membranaires. <b>pentamériques</b> sécrétés ce qui augmente leur affinité avec l'antigène. Ils fixent alors les protéines du complément																																																		
<b>IgG</b>	<b>Les IgG</b> majoritaires dans le Sérum (70-75 %) <u>traversent</u> le placenta pour protéger le <b>Fœtus</b> . Elles sont intra et extra vasculaires. Ils sont sécrétés après les <b>IgM</b> . Selon le sous-type d' <b>IgG</b> , il y aura une gradation de l'activité.																																																		
<b>IgA</b>	Les <b>IgA</b> dans <b>les sécrétions</b> digestives respiratoires génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : <b>endroits stratégiques de barrière immunitaire</b> . Elles sont monomériques dans le sérum et <b>dimériques</b> dans les muqueuses																																																		
<b>IgE</b>	Les <b>IgE</b> dans les réactions allergiques. Induction de la <u>dégranulation mastocytaire</u> (fraction <b>Fc</b> se fixe sur les mastocytes).																																																		
<h3>12. Structure &amp; Fonction du RcB pr l'Ag</h3> <p><b>BCR = forme membranaire d'une Ig. Il reconnaît l'Ag : L'Ag n'a pas besoin d'être modifié ; il reconnaît l'épitope antigénique natif.</b></p>	<h3>13. Différenciation des LB</h3> <p>Dans la <b>moelle osseuse</b>.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cellule souche -&gt; lymphocyte <b>pro-B</b> (grâce aux cytokines + Interleukines (IL-7))</li> <li>2. Pro-B -&gt; préB (RCB fonctionnel, synthèse des chaînes lourdes d'Ig)</li> <li>3. Pré-B -&gt; LB immature (Marqueur CD20 + IgM)</li> <li>4. Immature -&gt; mature (IgD + IgM = marqueur ++ + CD22)</li> </ol> <p>Molécules spécifiques de la diff en LB : CD19 HLA classe 2 marqueur TDT</p>	<h3>15. Comparaison NK / CTL</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTL</th> <th>NK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>           Passage par le thymus (maturation sélectionn. Activité <b>spécifique</b>, TCR <b>variable ++</b> CD8 et CD3 (marqueurs)            Immunité <b>acquise ou adaptative</b>            Ne reconnaît l'Ag que dans le cadre de son propre CMH (HLA classe 1)         </td> <td>           Grande taille, granules ++. Produits MO, passent pas par le thymus. Activité aspécifique.  <b>Récepteurs invariables</b> activateurs ou inhibiteurs (lient des ligands sur C cibles.            Marqueurs CD16 et CD 56. Immunité <b>innée</b>. Reconnaît certaines spécificités sur CMH uniquement. Tue les C anormales         </td> </tr> </tbody> </table>	CTL	NK	Passage par le thymus (maturation sélectionn. Activité <b>spécifique</b> , TCR <b>variable ++</b> CD8 et CD3 (marqueurs) Immunité <b>acquise ou adaptative</b> Ne reconnaît l'Ag que dans le cadre de son propre CMH (HLA classe 1)	Grande taille, granules ++. Produits MO, passent pas par le thymus. Activité aspécifique. <b>Récepteurs invariables</b> activateurs ou inhibiteurs (lient des ligands sur C cibles. Marqueurs CD16 et CD 56. Immunité <b>innée</b> . Reconnaît certaines spécificités sur CMH uniquement. Tue les C anormales																																													
CTL	NK																																																		
Passage par le thymus (maturation sélectionn. Activité <b>spécifique</b> , TCR <b>variable ++</b> CD8 et CD3 (marqueurs) Immunité <b>acquise ou adaptative</b> Ne reconnaît l'Ag que dans le cadre de son propre CMH (HLA classe 1)	Grande taille, granules ++. Produits MO, passent pas par le thymus. Activité aspécifique. <b>Récepteurs invariables</b> activateurs ou inhibiteurs (lient des ligands sur C cibles. Marqueurs CD16 et CD 56. Immunité <b>innée</b> . Reconnaît certaines spécificités sur CMH uniquement. Tue les C anormales																																																		