

<p>1. Structure et principales caractéristiques fonctionnelles du thymus</p>	<p>2. Migration trans-endothéliales</p>	<p>3. Comparaison im. innée et acquise</p>	
<p>STRUCTURE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortex : densité +++ → Cellules épithéliales et thymocytes (précurseurs LT) ⇒ contacts intercellulaire et cytokines +++++ - Medulla : moins denses, C epith thymiques + dendritiques + Corp. De Hassal (destruction des cellules sélectionnées) <p>FONCTION : 2 Rôles : Sélection thymique + Lymphopoïèse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maturation des LT : élaboration des Rc T et acquisition CD4/CD8 → thymocyte double négatif → Ly g/d soit des a/b : a/b deviennent double positif CD4/CD8 + CD3 → élimination de 95% et acquisition des TCR fonctionnels → passage dans la médulla → Ly T naifs simple positif NB : Contacts directs et environnement cytokinique → réarrangement génique codant pour la chaîne b (et d) grâce aux enzymes RAG-1 et RAG-2 ⇒ Diversité des TCR - Sélection thymique (95% d'apoptose) → Interaction avec CMH : sélection positive → négative <p>Involution avec l'âge mais persistance de reliquats fonctionnels → Implication dans l'éducation des LT pdt la vie adulte ?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. signaux par des facteurs solubles 2. Expression de Sélectines sur les cellules endothéliales 3. Ralentissement, Tatonnement et Roulement 4. Arrêt ferme et étalement : Intégrines α4β1 et VCAM-1 5. Fixation et diapédèse : Intégrines αLβ2 ICAM-1 : <i>Diapédèse dans brèche.</i> <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><i>Jeux moléculaires différents selon la zone</i></p>	<p>Innée</p> <p>primo-inf : Réponse rapide Infection répétée : idem NON SPECIFIQUE Motifs reconnus invariables et communs Effecteurs : - Système complément : C phagocytaires et cytokines - Cellules : macrophages, PN, NK - Molécules : défensines, IFNs et complément</p> <p>Intrication entre réponse innée et réponse adaptative. Ex : Nécessité de présenter l'Ag aux Ly pour initier une réponse adaptative</p>	<p>Adaptative</p> <p>Réponse LENTE (7j) en primo infection puis Rapide si infection répétée (mémoire immunitaire) SPECIFIQUE (Ig et TCR) Motifs reconnus PROPRES à l'agent infectieux Effecteurs : - Cytotoxiques Lympho - Plasmocytes (Ac) Immunité cellulaire : LT perforine Immunité humorale : LB Ac</p> <p>Elle commence lorsque il y a liaison entre Ag et récepteur sp à l'Ag (TCR ou BCR)</p>
<p>4. Transmission des gènes du CMH</p>	<p>5. HLA classe 1 Localisation structure et Rôle</p>	<p>7. HLA classe 2 Localisation Structure et Rôle</p>	
<p>Gènes HLA (CMH humains) = bras court du K6. Transmission en bloc en HAPLOTYPES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfant = Haplotype paternel (l'ensemble des gènes HLA d'un des K6 paternel) + un Haplotype maternel (idem) - Identiques HLA = Les 2 haplotypes identiques - Haplo-identiques = 1 sur 2 identique - Proba d'identité HLA frère/soeur = 1 chance / 4 <p>- Typage des parents : si plusieurs enfants</p> <p>Déséquilibre de liaison : la fréquence des recombinants est plus faible que la fréquence calculée (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>Localisation : Toutes les cellules nucléées de l'organisme. +++ Cellules dendritiques LB LT macrophages /++ Granuleux et C EndoT / + Hépatocytes</p> <p>Cellules dendritiques : densité 7 x10 dans un contexte inflammatoire (cytokines)</p> <p>Structure: Glycoprotéine de membrane, Polymorphisme ++ Superfamille des Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 chaîne lourde : 3 domaines EC α1 et α2 = poche peptidique (bords = hélice a, fond = feuillet b) + α3 → Domaine intracell Gènes sur le bras court du K6 → Polymorphisme - 1 chaîne légère : β2 microglobuline = feuillet β (soutien) associé à α3, invariable selon les espèces et non codé par le K6 <p>Fonction : Présentation de fragments ENDOGENES (Ag viraux ou prot du soi). Les LTCD8 répondent aux Ag présentés par HLA C1. Réinternalisation en et dégradation chaque 24h</p> <p>Présentation du peptide de 8 à 10 aa dans la poche peptidique (du soi = autologue à l'état basal ou d'un virus à l'état patho)</p> <p>Résidu d'ancrage → adéquation entre HLA et peptides d'ancrage = pour tout peptide fixé sur un même HLA mais ≠ pour les peptides fixés sur ≠ HLA</p> <p>Apprêtement :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fixation ubiquitine sur la protéine -> dans l'immunoprotéasome -> peptides dans le RE (entrée via transporteur TAP + Tapasine entre TAP et HLA) 2) activation/maintien de la conformation par protéines chaperonnes (p57, calnexine, calréticuline) -> arrivée β2 globuline -> fixation du peptide -> Golgi -> Membrane plasmique -> Reconnaissance LTCD8 et effet cytotoxique 	<p>Localisation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basal : Cellules dendritiques Macrophages et LB - Inductible : LT et Cellules endothéliales <p>Structure Glycoprotéine de membrane polymorphisme +, superfamille des Ig. 2 Hétérodimère : 1 chaîne lourde (a) + 1 chaîne légère (b) toute deux transmembranaires Codées toutes deux par gènes du bras court du K6</p> <p>Fonction Présentation des fragments EXOGENES : bactéries capsides virales, protéines du soi <i>Reconnus par les LTCD4.</i> <i>La poche est formée par les extrémités distales des deux chaînes et contient un AA de 9 à 13 AA</i> <i>Résidu d'ancrage, Réinternalisation en24h</i></p> <p>Apprêtement Hétérodimère classe 2 associé à la protéine invariante dans le RE 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 exogènes arrivés par endosomes s'intègrent à la molécule et CLIP s'en va. Peptide + 2 chaînes CMH exprimés à la membrane</p>	

<h3>7. Mécanismes détournement de la RI</h3> <p>Des virus échappent au SI en inhibant ou bloquant la présentation de l'Ag par le CMH CLASSE 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bloquer l'entrée du peptide dans le CMH : Evasine (bloque l'entrée du peptide dans la poche peptidique) - Empêcher la fixation de la tapasine sur la molécule HLA (plus d'interaction avec le transporteur TAP et plus d'entrée dans le RE) Molécule E19 bloque par compétition la fixation tapasine-HLA 	<h3>8. Restriction de la réponse anti-virus par le CMH</h3> <p>Une transformation/un processing a lieu sur les protéines naïves pour les transformer en peptides antigéniques -> présentation possible dans le CMH -> Reconnaissance possible par le TCR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconnaissance classe : Classe 1 par les LTCD8 C2 par LTCD4 2. Reconnaissance de l'Ag (spécificité du récepteur) 3. Reconnaissance d'un AG + DU CMH le TCR ne reconnaît l'Ag que dans le contexte de son propre CMH. (<i>Zinkernagel & Doherty</i>) = <i>Restriction de classe I ou II de la reconnaissance au CMH</i> + <i>Restriction au soi</i> 	<h3>5. suite</h3> <ul style="list-style-type: none"> - Inflammation → IFNγ +++ → Exportation des HLA + actions sur toutes les prot impliquées dans la production ou le transport des peptides à présenter - Action sur LMP2 et 7 et MECL1 et prot du protéasome → immunoprotésome - Action sur ERAP et TAP <p>Si peptide trop gros → TAP filtre mais si juste un peu plus gros, ERAP ajuste</p> <p>CROSS PRESENTATION</p>																																															
<h3>9. Structure & 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>Structure</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expression membranaire sur les LT et jamais soluble - Superfamille des Ig mais pas codé par gènes des Ig - Récepteur de reconnaissance uniquement → Nécessite CD3 pour transduire le signal en intracell - 2 chaînes : ab ou g/d → 2 types de Ly T - Monovalent = 1 site variable et 4 hypervariables - Reconnaît HLA + Peptide mais faible affinité DONC nécessité de coactivateurs CD4/CD8 qui augmente l'interactivité <p>Recepteur de RECONNAISSANCE (un site)</p> <p>Fonction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diversité ++ des TCR : reconnaissance de tous les Ag <p>Expériences de Zinkernagel & Doherty : Double spécificité des TCR grâce à des modèles murins</p>	<h3>10. Différenciation des LT</h3> <p>Dans le THYMUS. Thymocytes dans la corticale Interaction + avec les C épithéliales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - CORTEX = Selection positive : Elimination des cellules qui ne reconnaissent pas les CMH (élimination des C non sélectionnées) - MEDULLA = Selection négative : Elimination des cellules qui reconnaissent trop le CMH (élimination des C sélectionnées) => 95 % d'apoptose <p>Expression de marqueurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Double négatif - Double positif (CD4 et CD8 + CD3) - Simple positif (passage cortex medulla CD4 OU CD8 + CD3 fonctionnel) <p>+ Création de la diversité des TCR (chaîne β ++ Réarrangements par les gènes RAG-1 et RAG-2) Réarrangement b + variabilité a +</p>	<h3>11. Structure et fonction des Ig</h3> <p>Ig : 2 formes Soluble (anticorps) et membranaire (les Récepteur pour les LB (BCR))</p> <p>BCR : molécule d'immunoglobuline</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 chaînes lourdes : isotypes (u-> IgM α-> IgA γ-> IgG δ -> IgD ε-> IgE). Commutation isotypique : variation séquentielle 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 en domaine + ponts disulfures ++ - Partie charnière : flexibilité - + Glycosylation (mobilité et flexibilité (reconnaissance des Ag)) <p>Régions Hypervariables = Zones de liaisons à l'Ag (région CDR Fab) La Fc (fraction cristallisable) est constante. Fab très variables (+ partie constante) Réarrangement du Rc à l'Ag : plusieurs gènes associés de manière combinatoire. <u>Commutation isotypique</u> : -Infection aiguë IgM / sub-aiguë IgM + IgG / chronique : IgG</p>																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Source de CTLs</th> <th colspan="4">Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro</th> </tr> <tr> <th>MHC^a 0 virus</th> <th>MHC^a infectée par virus X</th> <th>MHC^b 0 virus</th> <th>MHC^b infectée par virus X</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MHC^a</td> <td>Immune pour virus X ?</td> <td colspan="4">CTL cytotoxicité de la cible in vitro?</td> </tr> <tr> <td>MHC^a</td> <td>non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> </tr> <tr> <td>MHC^a</td> <td>oui</td> <td>Non</td> <td>oui</td> <td>Non</td> <td>Non*</td> </tr> <tr> <td>MHC^b</td> <td>non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> </tr> <tr> <td>MHC^b</td> <td>oui</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>Non</td> <td>oui</td> </tr> </tbody> </table> <p>* MHC^a spécifique CTL? CTL virus spécifique?</p>	Source de CTLs		Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro				MHC ^a 0 virus	MHC ^a infectée par virus X	MHC ^b 0 virus	MHC ^b infectée par virus X	MHC ^a	Immune pour virus X ?	CTL cytotoxicité de la cible in vitro?				MHC ^a	non	Non	Non	Non	Non	MHC ^a	oui	Non	oui	Non	Non*	MHC ^b	non	Non	Non	Non	Non	MHC ^b	oui	Non	Non	Non	oui	<table border="1"> <tr> <td>IgM</td> <td>1ers anticorps sécrétés, dans le sérum au début de l'infection. <u>sécrétés avant l'hypermutation somatique.</u> <u>Traversent pas le placenta.</u> monomériques lorsqu'ils sont membranaires. pentamériques sécrétés ce qui augmente leur affinité avec l'antigène. Ils fixent alors les protéines du complément</td> </tr> <tr> <td>IgG</td> <td>Les IgG majoritaires dans le Sérum (70-75 %) <u>traversent le placenta</u> pour protéger le <u>Foetus</u>. Elles sont intra et extra vasculaires. Ils sont sécrétés après les <u>IgM</u>. Selon le sous-type d'<u>IgG</u>, il y aura une gradation de l'activité.</td> </tr> <tr> <td>IgA</td> <td>Les <u>IgA</u> dans les sécrétions digestives respiratoires génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : endroits stratégiques de barrière immunitaire. Elles sont monomériques dans le sérum et <u>dimériques</u> dans les muqueuses</td> </tr> <tr> <td>IgE</td> <td>Les <u>IgE</u> dans les réactions allergiques. Induction de la <u>dégranulation mastocytaire</u>(fraction <u>Fc</u> se fixe sur les mastocytes).</td> </tr> </table>	IgM	1ers anticorps sécrétés, dans le sérum au début de l'infection. <u>sécrétés avant l'hypermutation somatique.</u> <u>Traversent pas le placenta.</u> monomériques lorsqu'ils sont membranaires. pentamériques sécrétés ce qui augmente leur affinité avec l'antigène. Ils fixent alors les protéines du complément	IgG	Les IgG majoritaires dans le Sérum (70-75 %) <u>traversent le placenta</u> pour protéger le <u>Foetus</u> . Elles sont intra et extra vasculaires. Ils sont sécrétés après les <u>IgM</u> . Selon le sous-type d' <u>IgG</u> , il y aura une gradation de l'activité.	IgA	Les <u>IgA</u> dans les sécrétions digestives respiratoires génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : endroits stratégiques de barrière immunitaire. Elles sont monomériques dans le sérum et <u>dimériques</u> dans les muqueuses	IgE	Les <u>IgE</u> dans les réactions allergiques. Induction de la <u>dégranulation mastocytaire</u> (fraction <u>Fc</u> se fixe sur les mastocytes).
Source de CTLs			Cible utilisée dans test de cytotoxicité in vitro																																														
		MHC ^a 0 virus	MHC ^a infectée par virus X	MHC ^b 0 virus	MHC ^b infectée par virus X																																												
MHC ^a	Immune pour virus X ?	CTL cytotoxicité de la cible in vitro?																																															
MHC ^a	non	Non	Non	Non	Non																																												
MHC ^a	oui	Non	oui	Non	Non*																																												
MHC ^b	non	Non	Non	Non	Non																																												
MHC ^b	oui	Non	Non	Non	oui																																												
IgM	1ers anticorps sécrétés, dans le sérum au début de l'infection. <u>sécrétés avant l'hypermutation somatique.</u> <u>Traversent pas le placenta.</u> monomériques lorsqu'ils sont membranaires. pentamériques sécrétés ce qui augmente leur affinité avec l'antigène. Ils fixent alors les protéines du complément																																																
IgG	Les IgG majoritaires dans le Sérum (70-75 %) <u>traversent le placenta</u> pour protéger le <u>Foetus</u> . Elles sont intra et extra vasculaires. Ils sont sécrétés après les <u>IgM</u> . Selon le sous-type d' <u>IgG</u> , il y aura une gradation de l'activité.																																																
IgA	Les <u>IgA</u> dans les sécrétions digestives respiratoires génito-urinaires, dans le colostrum et les larmes : endroits stratégiques de barrière immunitaire. Elles sont monomériques dans le sérum et <u>dimériques</u> dans les muqueuses																																																
IgE	Les <u>IgE</u> dans les réactions allergiques. Induction de la <u>dégranulation mastocytaire</u> (fraction <u>Fc</u> se fixe sur les mastocytes).																																																

12. Structure & Fonction du RCB pr l'Ag	13. Différenciation des LB	15. Comparaison NK / CTL	
<p>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.</p>	<p>Dans la moelle osseuse.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cellule souche -> lymphocyte pro-B (grâce aux cytokines + Interleukines (IL-7)) 2. Pro-B -> préB (RCB fonctionnel, synthèse des chaînes lourdes d'Ig) 3. Pré-B -> LB immature (Marqueur CD20 + iGM) 4. Immature -> mature (IgD + iGM = marqueur ++ + CD22) <p>Molécules spécifiques de la diff en LB : CD19 HLA classe 2 marqueur TDT</p>	<p>CTL</p>	<p>NK</p>
		<p>Passage par le thymus (maturation sélectionnè. Activité spécifique, TCR variable ++ CD8 et CD3 (marqueurs) Immunité acquise ou adaptative Ne reconnaît l'Ag que dans le cadre de son propre CMH (HLA classe 1)</p>	<p>Grande taille, granules ++. Produits MO, passent pas par le thymus. Activité aspécifique. Récepteurs invariables activateurs ou inhibiteurs (lient des ligands sur C cibles. Marqueurs CD16 et CD 56. Immunité innée. Reconnaît certaines spécificités sur CMH uniquement. Tue les C anormales</p>