

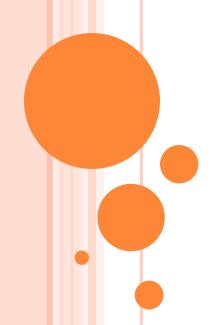




Institut national de la santé et de la recherche médicale



Magali TERME, MCU Université Paris-Descartes INSERM U970 magali.terme@inserm.fr



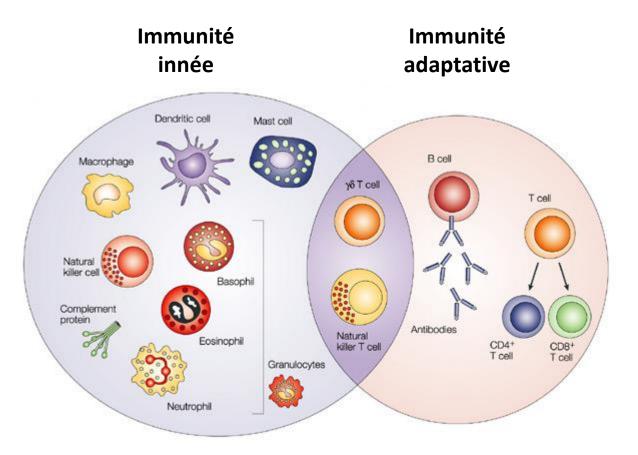
PLAN

I- Différenciation et maturation des lymphocytes T

II-Reconnaissance de l'antigène et activation du lymphocyte T

III-Les lymphocytes T régulateurs

Immunité innée et adaptative



Nature Reviews | Cancer

Lymphocyte T

- Cellule de l'immunité adaptative
- Production de progéniteurs T dans la moelle osseuse
- Maturation des thymocytes dans le thymus
- Possède un récepteur spécifique de l'antigène : TCR
- Activation et différenciation en cellules effectrices

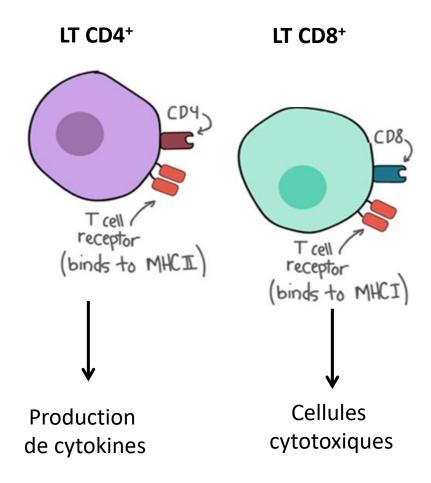
Récepteur de l'antigène des LT : le TCR

- Reconnaissance d'antigènes par le TCR
- 2 types de TCR :
 - $\rightarrow \alpha \beta$ = LT « classiques »
 - reconnaissance de peptides antigéniques présentés par les molécules du CMH
 - Présence dans le sang, les organes lymphoïdes secondaires

$$\rightarrow \gamma \delta = LT \gamma \delta$$

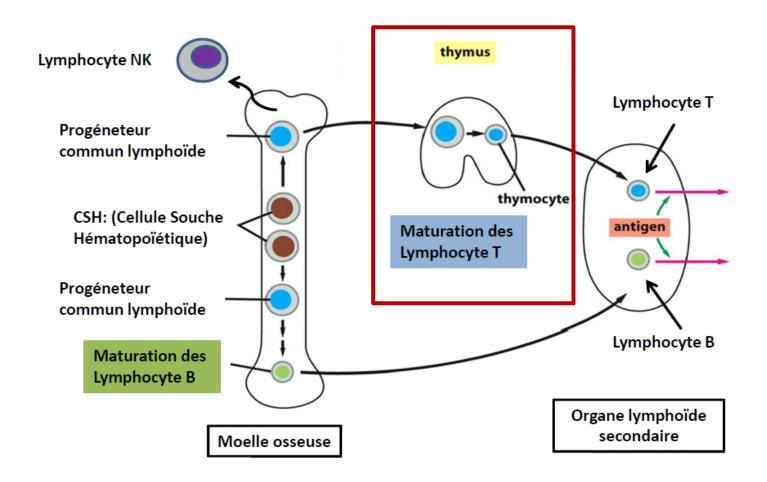
Pas de restriction au CMH (molécules non peptidiques de petit PM, molécules de stress hsp)
Présence dans les muqueuses, la peau
Pas de mémoire

2 sous-types de LT



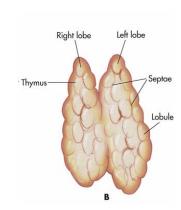
I- DIFFERENCIATION ET MATURATION DES LYMPHOCYTES T

Ontogénie des lymphocytes T



Maturation des lymphocytes T

☐ Se fait au niveau du thymus



- ☐ Différentes étapes:
 - Maturation
 - Prolifération
 - Réarrangements du TCR
 - Sélection du répertoire des LT (sélection positive et négative)



Génération de LT

- Capables de reconnaître des antigènes avec une spécificité antigénique très variée
- Ne réagissant pas avec des antigènes du soi

Sélection thymique

- ☐ Sélection positive (au niveau du cortex)
 - → sélection des LT dont le TCR se lient aux CMH/peptides du soi portés par les cellules épithéliales thymiques
 - → les LT non sélectionnés meurent par apoptose





assure que les TCR $\alpha\beta$ exprimés par les LT matures se lieront au CMH du soi

= Restriction au CMH

Sélection thymique

☐ <u>Sélection négative</u> (au niveau de la médulla)

 \rightarrow élimination des LT dont le TCR $\alpha\beta$ a une affinité trop forte pour les CMH/peptides du soi



Constitue <u>la tolérance centrale</u>

- Les cellules épithéliales médullaires expriment un <u>facteur de</u> <u>transcription AIRE</u> (auto-immune regulator)
 - → AIRE permet l'expression d'auto-Ag au niveau des cellules épithéliales thymiques par ex AIRE induit l'expression de l'insuline au niveau des cellules épithéliales
 - → Intervention également des cellules dendritiques situées à la jonction cortico-médullaire
 - → éducation thymique contre des peptides/CMH du soi (élimination des LT autoréactifs)

Mutation de AIRE

Syndrome auto-immun APECED

(AutoImmune polyendocrinopathy-Candidois-Ectodermal Distrophy)

 → Syndrome de polyendocrinopathie auto-immune diabète
 Anémie de Biermer insuffisance gonadique
 Hypothyroïdie insuffisance surrénalienne
 Vitiligo

Sélection négative infructueuse des LT autoréactifs

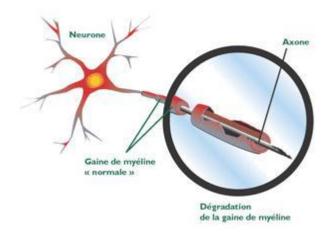
Tolérance périphérique

Tous les autoAg ne sont pas exprimés dans le thymus

- → il peut persister des LT autoréactifs
- → Mécanismes de tolérance périphérique :
 - Anergie
 - Délétion via l'expression de récepteurs de mort cellulaire
 - Cellules suppressives : LT régulateurs

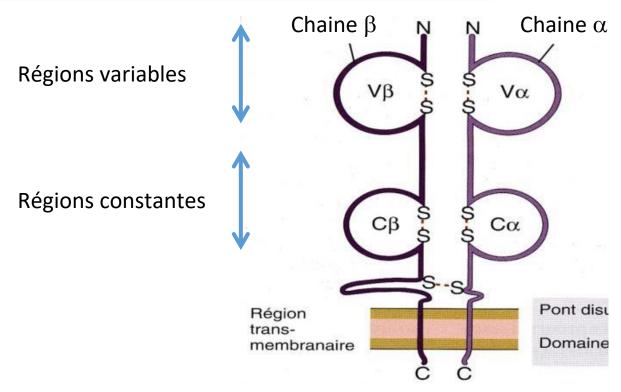
Maladies autoimmunes et LT

- Maladies auto-immunes impliquant les lymphocytes T ?..... TOUTES
 → car la production d'auto-Ac nécessite une coopération
 lympho B lympho T CD4
- Maladies auto-immunes avec un rôle direct des lymphocytes T :
 - Diabète de type I (LT CD8 contre les îlots de Langerhans)
 - Sclérose en plaque



II- RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE ET ACTIVATION DU LYMPHOCYTE T

Récepteur des cellules T (TCR)

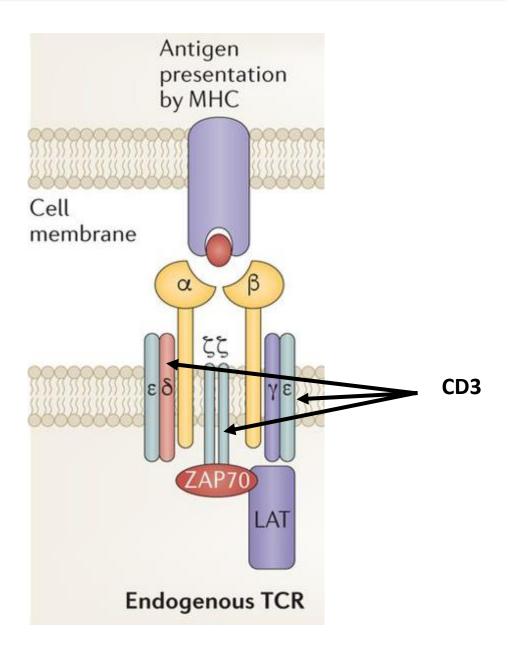


- ☐ Régions variables impliquées dans la reconnaissance du complexe CMH/peptide
- ☐ Grande diversité d'antigènes peptidiques dans l'organisme
 → Très grande variété de TCR = répertoire de TCR
- ☐ Diversité du répertoire T : 2 × 10⁸ TCR différents



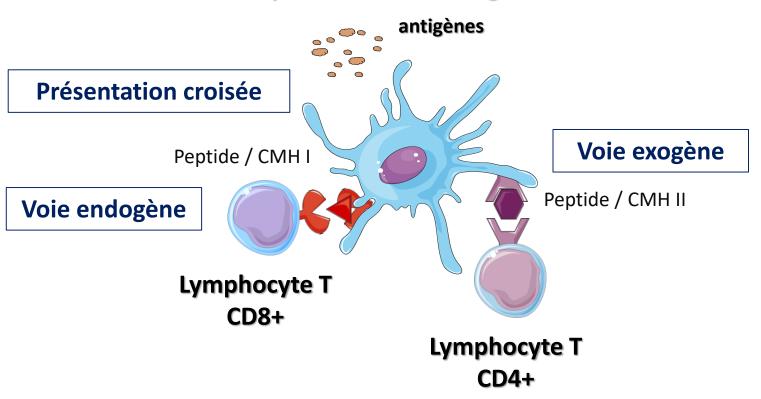
Réarrangement somatique au sein des gènes codant pour les chaines du TCR

Récepteur des cellules T (TCR)

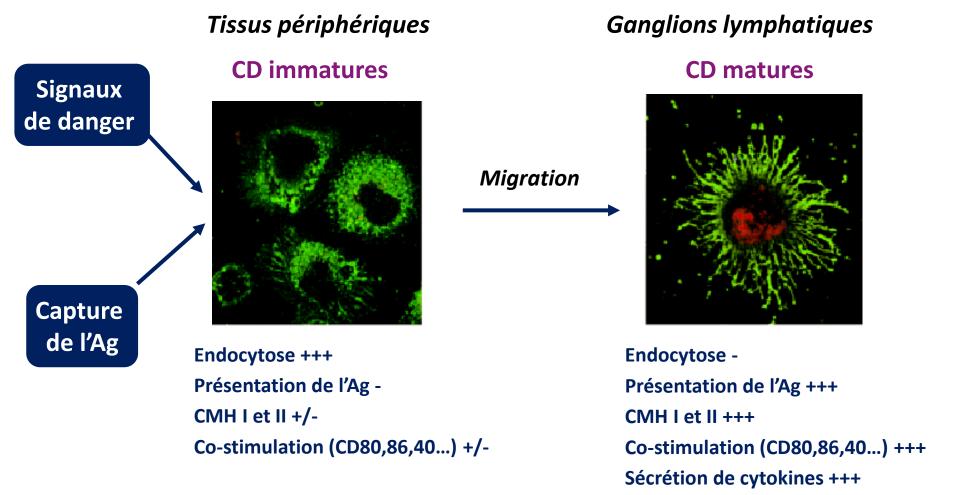


Présentation des antigènes par les cellules dendritiques

Cellule dendritique = cellule présentatrice d'antigènes

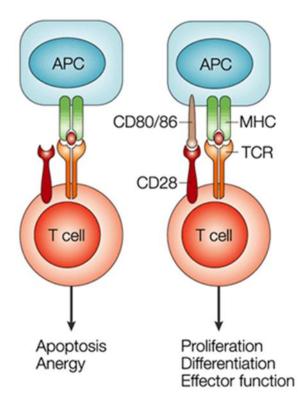


Présentation des antigènes par les cellules dendritiques



Nécessité d'un signal de costimulation

- 1^{er} signal: engagement du TCR
- 2ème signal : molécules de costimulation



Troisième signal : les cytokines

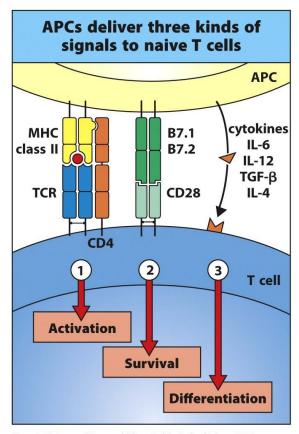


Figure 9.19 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

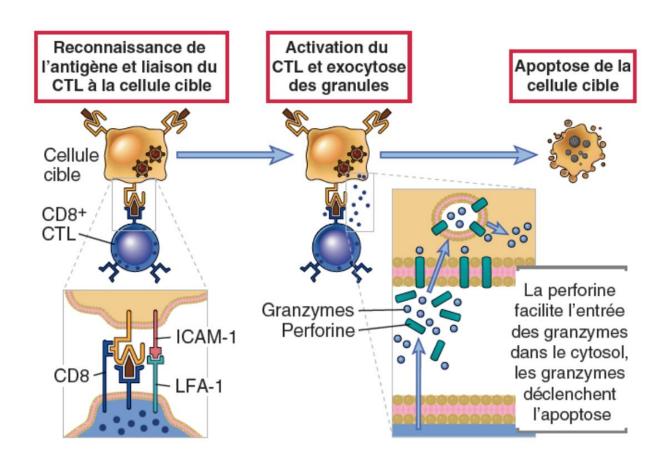
3 signaux impliqués dans l'activation des LT naïfs :

- **Signal 1**: antigène

 Signal 2 : molécules de costimulation

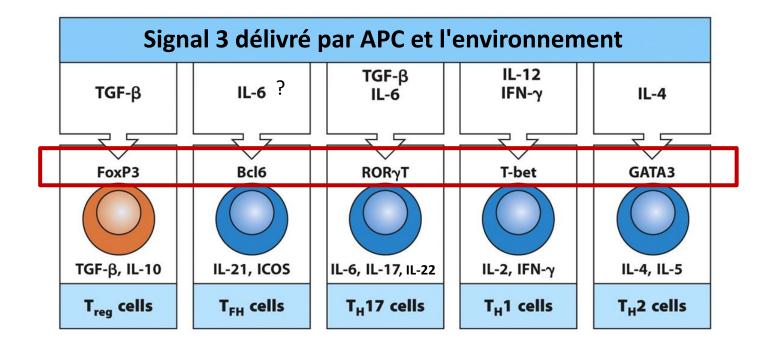
 Signal 3: cytokines (produites par la CD /et par d'autres cellules du microenvironnement)

Fonctions des LT CD8⁺ (LT cytotoxiques)



- + expression de ligands de récepteur de mort comme Fas ou TRAIL
- + Production de cytokines (IFNγ, TNF)...

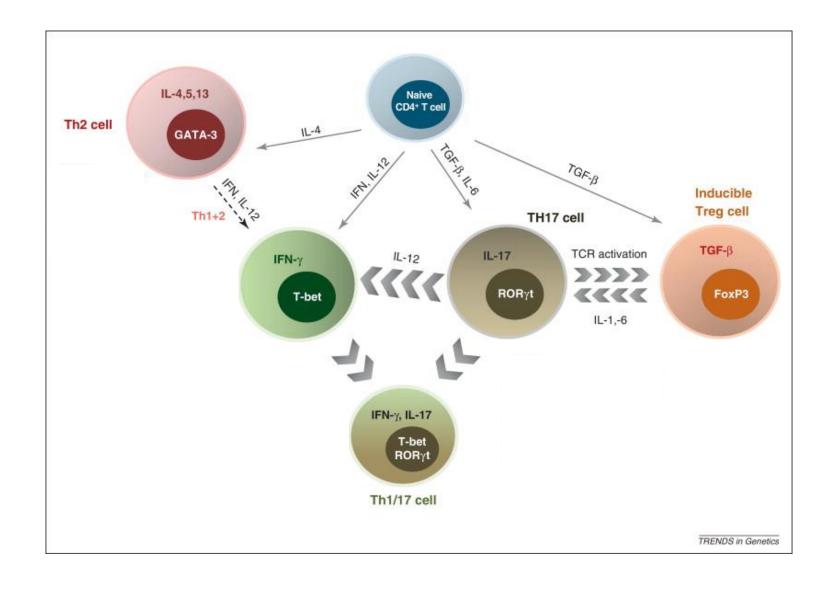
Fonctions des LT CD4⁺ (LT helper)





Signal cytokinique va induire l'expression de facteurs de transcription de lignage qui va déterminer la différenciation du Th

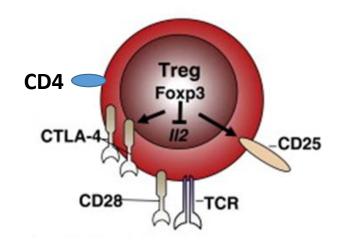
Plasticité des LThelper



III- LES LYMPHOCYTES T REGULATEURS

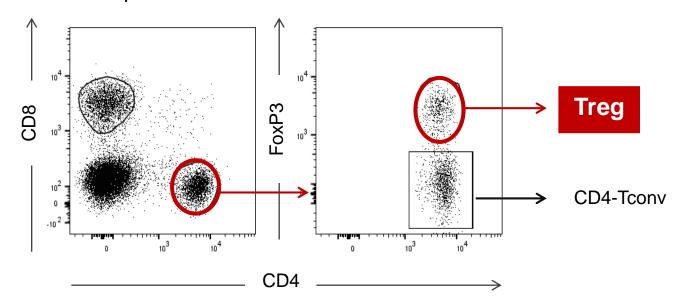
Carte d'identité des LTreg

- 5-10 % des LT CD4⁺
- Présents dans les organes lymphoïdes et non lymphoïdes
- Rôle majeur dans le contrôle du développement des maladies auto-immunes et inflammatoires



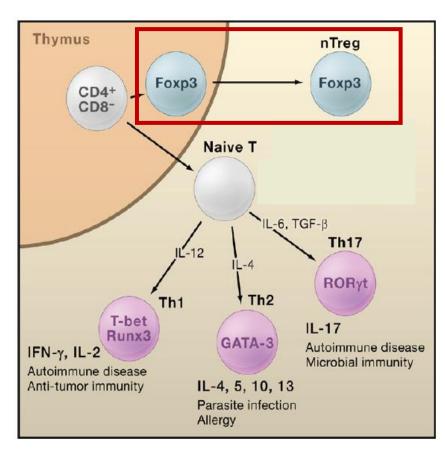
D'après Walker et al. J Autoimmunity 2013

 Caractérisation phénotypique chez la souris : CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺



Foxp3

- Expression restreinte aux LTreg (chez la souris)
- Souris Foxp3^{-/-} n'ont pas de LTreg et développent des maladies autoimmunes
- Transduction de Foxp3 dans des LT conventionnels CD4+ CD25-
 - ⇒ Induction de LT régulateurs avec des fonctions suppressives
- Facteur de transcription

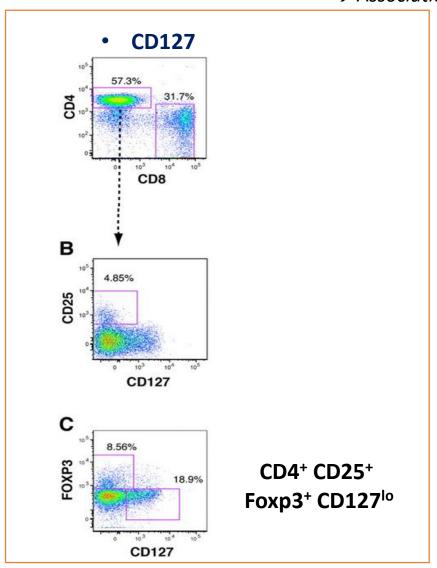


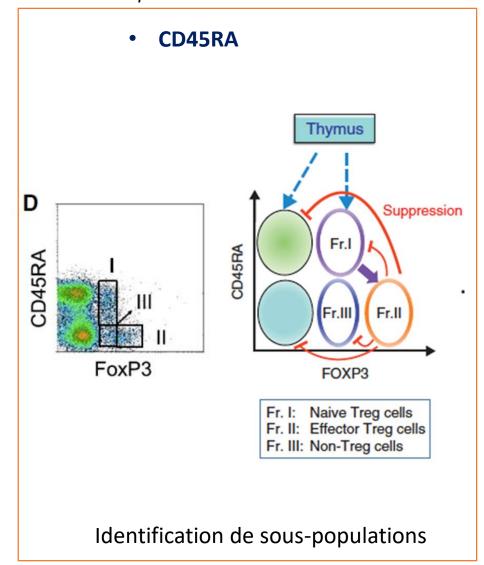
Sakaguchi, Cell 2008

Caractérisation phénotypique chez l'Homme

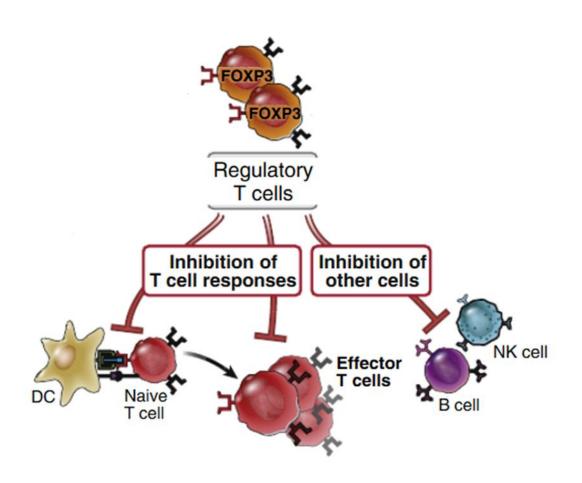
Foxp3 non spécifique chez l'Homme : expression par des LT CD4+ activés

-> Association d'autres marqueurs



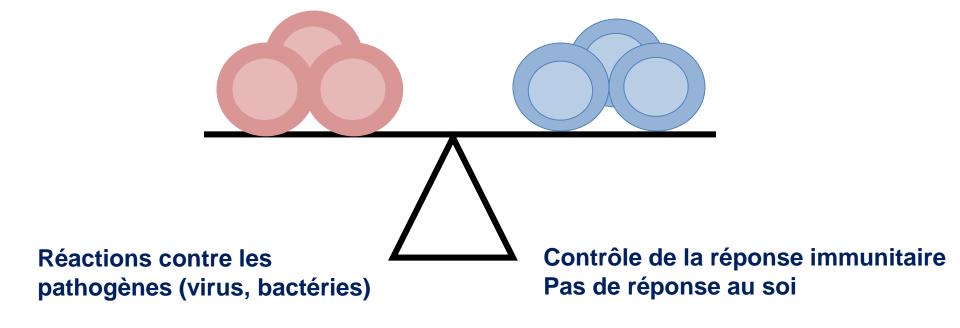


Fonction des LT régulateurs



Homéostasie immunitaire

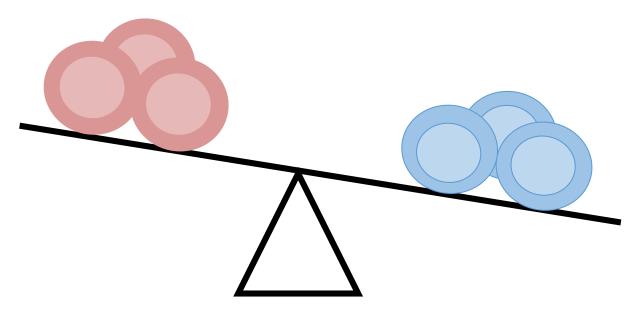
Activation Effecteurs de l'immunité Tolérance Lymphocytes T régulateurs



Excès de lymphocytes T régulateurs

Activation Effecteurs de l'immunité

Tolérance Lymphocytes T régulateurs

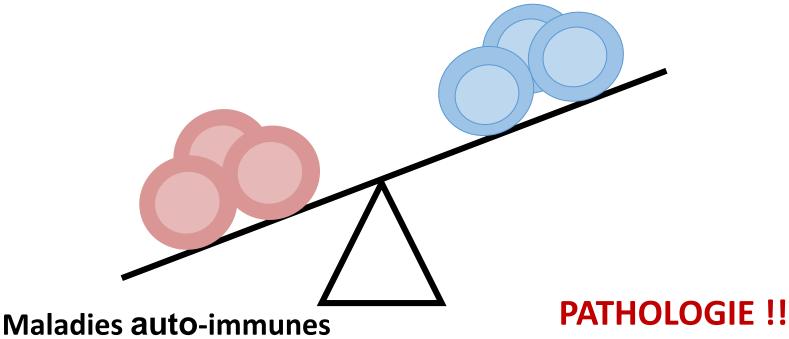


PATHOLOGIE!!

Immunosuppression Cancer

Diminution ou dysfonction des Lymphocytes T régulateurs

Activation Effecteurs de l'immunité Tolérance Lymphocytes T régulateurs



Maladies auto-immunes

Maladies allergiques

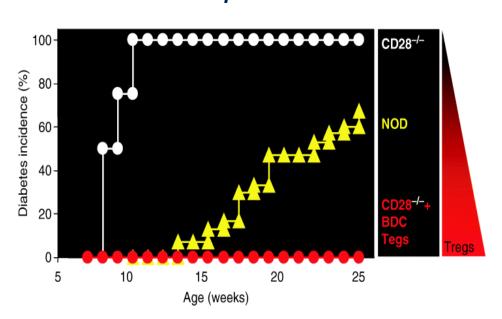
Maladies inflammatoires chroniques

Rejet de greffe

LTreg et diabète de type 1

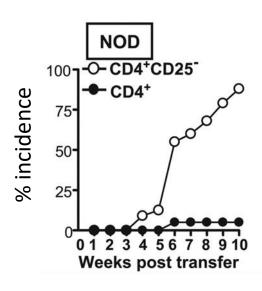


Déplétion



Tang et al., Immunol Rev 2006

Transfert adoptif passif



Michael Tritt et al. Diabetes 2008;57:113-123

LTreg et maladies autoimmunes

Autoimmune disease	Frequency in peripheral blood	Reference	Frequency in target organ	Reference	Suppression	Reference
SLE	↓ CD4 ⁺ CD25 ^{+/hi}	[90,91,101]			↓ CD4 + CD25 + /h	[93,99]
	↓ CD4 ⁺ CD25 ^{+/hi 1}	[92-94,98]			↓ CD4 ⁺ CD25 ⁺ /CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻	[95]
	↓ CD4 ⁺ CD25 ^{+/hi} FOXP3 ⁺	[95,102,139]			↓ CD4 ⁺ CD25 ^{hi 1}	[141]
	= CD4+CD25+/hi	[96,99]			= CD4+CD25 ^N	[94]
	= CD4+CD25hiFOXP3+	[101]				
	↑ CD4+CD25+FOXP3+	[97]			= CD4 ⁺ CD25 [№] (but 1 patient failed to suppress)	[96]
	↑ CD4+CD25h1FOXP3+1	[100]			= CD4+CD25NCD127-13	[100]
MS	↓ CD4+CD25hiCD39+	[59]	↑ CD4+CD45RO+CD25 ^N	[108]	↓ CD4+CD25+	[107,108,110,111]
	↓ CD4+CD25hiCD127-CD45RA+/-	[109]	↑ CD4+CD25 ^M CD27+ (RR-MS)	[143]	U CD4+CD25+/hi 2	[103,104]
	(short disease duration)/CD4+CD25hCD127-CD45RA+		A STATE OF THE STA		* C. S. C.	
	(chronic disease)					
	CD4+CD25+CD127-FOXP3+CD39+ (RR-MS)	[60]			□ CD4+CD25+ (SP-MS)/↓ (RR-MS)	[105]
	- CD4+CD25+/hi	[103-106,111]			↓ CD4+CD25 ^M CD127-CD45RA+/-	[109]
					(RR-MS)/CD4+CD25 ^{h1} CD127 ⁻ CD45RA+ (chronic disease)	
	= CD4+CD45RO~CD25 ^M	[108]			↓ CD4+CD25 ^N (RR-MS)	[143]
	- CD4+CD25+FOXP3+	[107]			↓ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD39 ⁺²	[60]
	↑ CD4+CD25+	[110]				
TID	UCD4+CD25+FOXP3+	[138]				
	= CD4+CD25+/hi	[133-136]	◆ CD4 + CD25 NFOXP3 + CD127 (PLN)	[137]	↓ CD4 + CD25 + /ħi	[133,134,137]
	= CD4+CD25+/hi CD127-	[42,137]	(- m-)		↓ CD4 ⁺ CD25 ⁺⁵	[136,142]
					= CD4+CD25 ^{hl}	[135]
RA	CD4+CD25 ^{hi}	[116]	= CD4+CD25N/CD4+CD25NFOXP3+CD127-	[115]	↓ CD4+CD25+/hi 2	[113]
	↓ CD4+CD25 ^{hl} 1	[118]	↑ CD4+CD25+hi	[112,114,116]	↓CD4+CD25hICD127~	[115]
	U CD4+CD25 ^{h1} CD127	[117]			= CD4+CD25 ^{hl}	[135]
	= CD4+CD25+/N	[90,113,114]			= CD4+CD25+/hi	[112-114,116,118]
	- CD4+CD25h1/CD4+CD25hFOXP3+CD127-	[115]				* CONTRACTOR OF THE
	↑ CD4+CD25+	[112]				

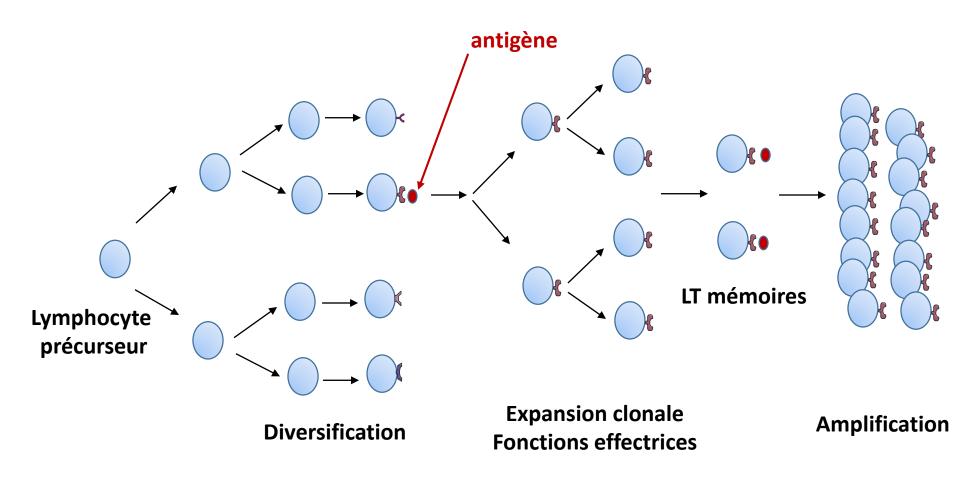
Autoimmune thyroid disease		[121,122] [121] [175] [120,123]	[121] [175] [120,123]				[120,122,123] [121]
Psoriasis	= CD4+CD25+CD127 ^{bow} = CD4+CD25+CD127−1 ↓ CD4+CD25 ^h F0XP3+ = CD4+CD25 ^{h1} = CD4+CD25+F0XP3+	[175] [119] [124] [126,127] [125]			↓ CD4 ⁺ CD25 ⁺ ħi		[124-127]
IBD	 ↓ CD4+CD25h1 ↓ CD4+CD25h14 ↓ CD4+FOXP3+ ↓ CD4+CD25+FOXP3+6 	[129] [130] [128] [131]	↑ CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ ↑ FOXP3 mRNA ↑ CD25 and FOXP3 mRNA ↑ CD4 ⁺ CD25 ^N /CD3 ⁺ FOXP3 ⁺⁵	[128,132,144] [129] [131] [130]	= CD4+CD25 ^N = CD4+CD25 ^N 7		[130] [144]
	↑ CD4 ⁺ FOXP3 ⁺	[132]				0	A

Pour résumer...

- Les LT subissent un processus de maturation au niveau du thymus (acquisition d'un TCR fonctionnel, sélection des LT capables de reconnaître des antigènes et non autoréactifs)
- Les LT reconnaissent des antigènes peptidiques de manière spécifique
- Différenciation des LT CD8+ naïfs en LT cytotoxiques lors de l'activation
- Différenciation des LT CD4+ naïfs en LT helper capables de produire différents types de cytokines (Th1, Th2, Th17...)
- LT régulateurs sont une population de LT CD4+ impliquée dans la tolérance périphérique

Merci de votre attention!

Principes de la réponse adaptative



Réponse primaire

secondaire