



V - LA RÉPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION

(3) L'ACTIVATION DES CELLULES B ET LES FONCTIONS EFFECTRICES

A - RAPPELS SUR L'ARCHITECTURE DES ORGANES LYMPHOÏDES

B - LES REPONSES B INDEPENDANTES DES CELLULES T

C - L'ACTIVATION DES CELLULES B DEPENDANTE DES T

D - LES FONCTIONS EFFECTRICES DES CELLULES T

E - LES FONCTIONS EFFECTRICES DES ANTICORPS

CONCLUSIONS



V - LA REPOSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION

(3) L'ACTIVATION DES CELLULES B ET LES FONCTIONS EFFECTRICES

A - RAPPELS SUR L'ARCHITECTURE DES ORGANES LYMPHOÏDES

Les organes lymphoïdes périphériques sont des systèmes de percolation qui favorisent les rencontres entre cellules B et T circulantes et les contacts avec des cellules dendritiques et des macrophages.

1 - La rate

- Contient une vaste zone de destruction des globules rouges
- Est irriguée par le sang. Les antigènes et les lymphocytes arrivent par le sang.
- Trois zones dans la pulpe blanche

2 - Les ganglions

- Sont irrigués principalement par la lymphe
- Organisés en follicules
- Trois zones majeures

3 - Les plaques de Peyer

B - LES REPONSES B INDEPENDANTES DES CELLULES T

Les réponses T indépendantes sont, par leur rapidité, plus proches de l'immunité innée que de l'immunité adaptative, même si elles sont spécifiques de l'antigène

Les réactions T-I (T-Indépendantes) requièrent des concentrations élevées d'antigènes ayant des structures répétitives. A l'inverse, aux basses concentrations d'antigènes, les réponses T dépendantes prévalent.

1 - Les cellules B1

- Se développent tôt dans l'ontogénie
- Se logent principalement dans les cavités péritonéales et pleurales
- S'auto-renouvellent

→ Sécrétion massive d'IgM

→ Beaucoup de cellules plasmiques IgA de l'intestin proviennent des cellules B1



→ Les cellules T $\gamma\delta$ déclenchent leur transfert dans les ganglions mésentériques

⇒ Empêchent l'invasion systémique par les bactéries commensales

Mac Pherson et al "A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria". Science. 288, 2222 (2000)

Fagarasan, Honjo, " T-Independent immune response: new aspects of B cell biology". Science. 290, 89 (2000)

Berland R, Wortis HH "Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5" Annu Rev Immunol. 20, 253 (2002)

Alugupalli KR, et al "The resolution of relapsing fever borreliosis requires IgM and is concurrent with expansion of B1b lymphocytes" J Immunol. 170, 3819 (2003)

2 - Les cellules B de la zone marginale de la rate

La zone marginale de la rate apparaît comme un lieu stratégique de détection et de contrôle précoce des antigènes véhiculés par le sang.

Les cellules B de la ZM ont une expression élevée des IgM et des récepteurs du complément

Martin F, Kearney JF. "Marginal-zone B cell" .Nat Rev Immunol. 2, 323-35.(2002)

3 - Réponses B T-I de type I

Certaines capsides virales ont des structures quasi-cristallines, et les structures rigides hautement répétées n'existent pas dans l'organisme.

Bachmann MF, Zinkernagel RM "Neutralizing antiviral B cell responses". Annu Rev Immunol. 15, 235 (1997)

C - L'ACTIVATION DES CELLULES B DEPENDANTE DES T

1- Les cellules T CD4⁺ et les cellules B activées doivent être spécifiques du même antigène

➤ Deux modes de reconnaissance du même antigène

2 - L'architecture des organes lymphoïdes résout le paradoxe de la probabilité de rencontre

Si la fréquence des B et T spécifiques est de 10^{-4} - 10^{-6} , la probabilité de rencontre est de 10^{-8} à 10^{-12}



3 - Le processus d'activation met en jeu de nombreux mécanismes

- Migrations cellulaires vers les organes lymphoïdes, modification des propriétés d'adhésion etc.

Okada T. et al "Chemokine Requirements for B Cell Entry to Lymph Nodes and Peyer's Patches" J. Exp. Med. 196, 65 (2002)

- Intervention des radeaux lipidiques, et de la synapse B dans l'activation

Pierce SK "Lipid rafts and B-cell activation" Nat Rev Immunol. 2, 96 (2002)

Dykstra M. et al "Location is everything: lipid rafts and immune cell signaling". Annu Rev Immunol. 21,457 (2003)

- Signalisation par le BCR

Gauld SB et al B" cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease". Science. 296, 164 (2002)

- Différenciation en cellules plasmatiques productrices d'anticorps

Van Anken E. et al "Sequential waves of functionally related proteins are expressed when B cells prepare for antibody secretion" Immunity. 18,243 (2003)

Revue générale

Calame KL. et al "Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells" Annu Rev Immunol. 21,205 (2003)

Mackay F. et al "BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival". Annu Rev Immunol. 21, 231 (2003)

D - LES FONCTIONS EFFECTRICES DES CELLULES T

1 - Les T CD4⁺ règlent l'activation des cellules B

2 - Les T CD8⁺ activées se différencient en cellules tueuses cytolytiques (CTL).

3 - MAIS : le potentiel antiviral des CTL s'exerce largement de façon non cytolytique



- Dans les grands organes vitaux, le nombre de cellules à surveiller et à traiter peut être supérieur de plusieurs ordres de grandeur au nombre des CTL
- Dans des souris transgéniques pour HBV, des CTL spécifiques transférées purgent le virus de façon non cytopathique en relarguant notamment de l'IFN- γ et du TNF- α

Guidotti LG, Chisari FV. "Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response". Annu Rev Immunol. 19, 65 (2001)

4 - Les T CD4⁺ ont aussi un rôle direct dans la purge des cellules infectées

5 - D'autres cellules de l'immunité innée produisent des cytokines anti-virales

6 - Les mécanismes de la purge virale intracellulaire par ces cytokines sont encore mal compris

- IFN- γ et TNF- α déclenchent le clivage de SSB/La

Heise et al "Characterization of nuclear RNases that cleave hepatitis B virus RNA near the La protein binding site" J Virol. 75, 6874 (2001)

Wieland SF et al "Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes" J Virol ;77, 1227 (2003)

Uprichard SL et al "Transcriptional and posttranscriptional control of hepatitis B virus gene expression " Proc Natl Acad Sci U S A.;100, 1310 (2003)

7 - La participation des T adaptatives à la régulation de l'immunité innée

- Les T adaptatives peuvent remplir des fonctions effectrices dans l'immunité innée. Une des clés est que leur localisation est associée à leur spécificité
- Les T adaptatives peuvent coordonner et régler l'immunité innée

Shinkal K. et al "Helper T cells relate type-2 innate immunity in vivo" Nature; 420, 825 (2002)

8 - L'avantage évolutif des mécanismes non cytolytiques

E - LES FONCTIONS EFFECTRICES DES ANTICORPS

1 - Les fonctions effectrices classiques

a) Virus



- Blocage de l'entrée dans les cellules
- Elimination de la circulation
- Dépôts d'anticorps à la surface des cellules infectées
- Effet antiviral direct

Byrnes AP. et al "Control of Sindbis virus infection by antibody in interferon-deficient mice." J Virol.; 74, 3905 (2000)

Burton DR. "Antibodies, viruses and vaccines." Nat Rev immunol.; 2, 706 (2002)

b) Bactéries, parasites

- Neutralisation
- Opsonisation
- Rôle de l'activation du complément
- ADCC

c) Les anticorps mobilisent souvent, spécialisent et/ou amplifient des mécanismes de l'immunité innée

2 - Les anticorps naturels

- Très probablement produits par les cellules B1
- Ils jouent un rôle protecteur

Ochsenbein AF, Zinkernagel RM. "Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity." Immunol Today; 21, 624 (2000)

3 - les anticorps ont tous la propriété de catalyser la formation d'ozone

Les anticorps sont dotés intrinsèquement d'une capacité de destruction autonome

Wentworth P. et al " Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation." Science.;298, 2195 (2002)

Nathan C. " Catalytic antibody bridges innate and adaptive." Immunity Science; 298, 2143 (2002)

Plus de 100 réactions catalysées par des anticorps sont maintenant décrites



- Tous les anticorps peuvent faire de la catalyse redox, indépendamment de leur liaison à un antigène
- Activité bactéricide ?

4 - L'échange des domaines d'anticorps dans la reconnaissance des sucres

Calarese et al "Antibody domain exchange is an immunological solution to carbohydrate cluster recognition." Science.; 300, 2065 (2003)

L'anticorps 2G12 neutralise une série d'isolats du VIH

La structure cristallographique de 2G12 révèle que les deux VH sont interdigitées de façon à créer une surface capable d'interaction multivalente avec un groupe d'oligomannoses

- Une solution élégante pour la reconnaissance des carbohydrates
- Un mode de reconnaissance à comparer avec d'autres lectines

5 - Les anticorps isomériques

James et al "Antibody multispecificity mediated by conformational diversity." Science; 299, 1362 (2003)

Foote J. "Isomeric antibodies" Science; 299, 1327 (2003)

Changements de structure

- Explication instructive
- Explication sélective

6 structures, déclinées en 2 catégories

- Les structures qui lient les haptènes, avec une cavité cylindrique profonde
- Une structure à site "plat" typique des sites de liaison des protéines
- Neutralisation de la toxine botulinique

Nowakowski et al "Potent neutralization of botulinum neurotoxin by recombinant oligoclonal antibody." Proc Natl Acad Sci U S A; 99, 1134 (2002)

6 - Neutralisation intracellulaire par les anticorps

Il existe des anticorps spontanément pénétrants, qui ouvrent la voie à l'ingénierie des "intrabodies"



Tanaka et al "Single domain intracellular antibodies: a minimal fragment for direct in vivo selection of antigen-specific intrabodies." J Mol Biol.; 331, 1109 (2003)

- Neutralisation de la croissance de *Listeria*

*Edelson, Unanue "Intracellular antibody neutralizes *Listeria* growth." Immunity; 14, 503 (2001)*

- Neutralisation intracellulaire du virus Sendai par des IgA (mAb)

Mazanec et al "Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies." Proc Natl Acad Sci U S A ; 89, 6901 (1992)

Revue par :

Rojas, et Apodaca "Immunoglobulin transport across polarized epithelial cells." Nat Rev Mol Cell Biol.; 3, 944 (2002)

Burton "Antibodies, viruses and vaccines." Nat Rev Immunol.; 2, 706 (2002)

CONCLUSIONS

- (1) Un autre regard sur l'immunité adaptative ? Un perfectionnement de l'immunité innée ?
- (2) L'immunité adaptative reprend à son compte plusieurs caractéristiques de l'immunité innée, notamment :
 - Réponses B T indépendantes
 - Fonctions effectrices "innées"
 - * Catalyse de la synthèse d' ozone par les anticorps
 - * Actions "purgatives" non cytopathiques des CTL
- (3) Les propriétés les plus distinctives de l'immunité adaptative
 - Un mode radicalement différent (cognitif) de discrimination entre le soi et le non soi
 - Un mode de localisation et d'amplification des mécanismes de l'immunité innée
 - Un mode de mémorisation rendu possible par les caractéristiques cognitives