



VII - LA REPOSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION (5) LA MEMOIRE

A - CARACTERISTIQUES GENERALES DES CELLULES MEMOIRE

B - LA MEMOIRE T

C - MEMOIRE T ET T REGULATRICES

D - LA MEMOIRE B

E - CONCLUSIONS ET QUESTIONS



A - CARACTERISTIQUES GENERALES DES CELLULES MEMOIRE

- Elles sont en nombre substantiel
- Elles ont fait l'objet d'une reprogrammation génétique qui se traduit notamment par des changements dans la structure de la chromatine et dans le profil des facteurs de transcription.
- Elles expriment un sous-ensemble de protéines de surface particulier qui traduit notamment leurs propriétés chemotactiques, d'adhésion et d'extravasation dans les tissus non lymphoïdes

B - LA MEMOIRE T

1 - Les T CD4⁺ sont nécessaires pour générer les T CD8⁺ mémoire bona fide

En l'absence de T CD4⁺, on observe bien l'émergence d'une population de T mémoires CD8⁺, mais de mauvaise qualité.

Revue :

Kaech SM, Ahmed R. "Immunology. CD8 T cells remember with a little help" Science. 300, 263 (2003)

Autres éléments de preuve

Sun JC, Bevan MJ. "Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help" Science. 300, 339 (2003)

Shedlock DJ, Shen H. "Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memor" Science. 300, 337 (2003)

Préalablement Bourgeois et al (2002) avaient montré que la génération de CD8⁺ mémoire à haut potentiel de prolifération était dépendante de T CD4⁺, via CD40

Comme les cellules B, les T CD8⁺ mémoire reçoivent un signal via CD40, directement fourni par les T CD4⁺ activées.

Bourgeois C, et al "A role for CD40 expression on CD8+ T cells in the generation of CD8+ T cell memory" Science. 297, 2060 (2002)



Ainsi, les signaux inflammatoires fournis par l'infection ne suffisent pas, comme on l'avait cru, à générer des T CD8⁺ mémoire de qualité en l'absence de T CD4⁺

2 - Les différents sous-ensembles de cellules T CD8 mémoire

- a) Aux distinctions "habituelles" T CD4⁺/CD8⁺ et Th1/Th2 a été rajoutée la classification entre cellules mémoire centrales et cellules mémoire effectrices. La distinction était initialement fondée sur l'expression de CCR7

Sallusto Fet al "Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions" Nature. 401, 708 (1999)

Ce modèle a rencontré un succès immédiat

- b) Y a-t-il une relation de lignage ?

Baron V, et al "The repertoires of circulating human CD8(+) central and effector memory T cell subsets are largely distinct" Immunity. 18, 193 (2003)

Une étude approfondie a aussi été menée chez la souris

- ❖ Les T mémoire effectrices se convertissent en T mémoire centrale (et non l'inverse) après que l'antigène ait disparu.

→ Ceci suggère une voie de différenciation continue :

T naïves → T effectrices → T effectrices mémoire → T mémoire centrale

→ Le modèle N → E → TEM → TCM doit s'appliquer aux infections aiguës

Quid des infections chroniques ou l'antigène persiste en quantités élevées ?

Wherry EJ, et al "Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets" Nat Immunol. 4, 225 (2003)

3 - Les CD4⁺ mémoire

- La mémoire T CD4⁺ paraît moins stable que la mémoire CD8⁺

Homann et al "Differential regulation of antiviral T-cell immunity results in stable CD8+ but declining CD4+ T-cell memory." Nat Med.; 7, 913 (2001)

- Eventuelles différences entre Th1 et Th2 ?



Dooms H, Abbas AK. "Life and death in effector T cells." Nat Immunol.; 3, 797 (2002), commentaire sur Wu et al (2002)

- Etude de l'acétylation de la chromatine chez les Th1 ou Th2 humaines

Messi et al "Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human T(H)1 and T(H)2 lymphocytes." Nat Immunol.; 4, 78 (2003)

Jiao et al "The shift of Th1 to Th2 immunodominance associated with the chronicity of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin infection does not affect the memory response." J Immunol.; 170, 1392 (2003)

4 - La prolifération homéostatique des cellules mémoire

- a) Les cellules CD8 de mémoire centrale et effectrice ont des sensibilités différentes à l'apoptose

Wang et al "Virus-specific CD8 T cells in peripheral tissues are more resistant to apoptosis than those in lymphoid organs." Immunity; 18, 631 (2003)

Topham, Crispe "Contrasting urban and rural lifestyles of memory CD8+ T cells." Immunity; 18, 584 (2003)

- Ces données renforcent l'idée que les cellules mémoire ont des propriétés apparentées à celles des cellules souches

Kaech et al "Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development." Nat Rev Immunol.; 2, 251 (2002)

- b) Ces propriétés de croissance homéostatique doivent être examinées dans le contexte général de l'homéostasie des cellules immunitaires et de leur dépendance vis à vis du CMH.

Revue :

Freitas, Rocha "Population biology of lymphocytes: the flight for survival." Annu Rev Immunol.; 18, 83 (2000)

- Les cellules mémoire et leur croissance homéostatique restent dépendantes de la reconnaissance du CMH

Kassiotis et al "Involvement of avidity for major histocompatibility complex in homeostasis of naive and memory T cells." J Exp Med.; 197, 1007 (2003)



- c) L'IL-7 et l'IL-15 sont indispensables à la reproduction homéostatique des T CD8 mémoire et pas des T CD4

Prlic et al "Multiple choices: regulation of memory CD8 T cell generation and homeostasis by interleukin (IL)-7 and IL-15." J Exp Med.; 195, F49 (2002)

Geginat et al "Proliferation and differentiation potential of human CD8+ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines." Blood; 101, 4260 (2003)

- d) L'élimination des cellules T en division active abolit la mémoire

Bellier B, Thomas-Vaslin V, Saron MF, Klatzmann D. "Turning immunological memory into amnesia by depletion of dividing T cells." Proc Natl Acad Sci U S A. (sous presse)

C - MEMOIRE T ET T REGULATRICES

1 - Existe t-il des Treg mémoire ?

Des infections microbiennes répétées pourraient renforcer l'activité suppressive des Treg endogènes.

2 - Les Treg contrôlent la persistance de plusieurs pathogènes

- La persistance de *Leishmania major* dans la peau des souris C57/Bl6 (résistantes) est contrôlée par des T CD4⁺ CD25⁺ qui s'accumulent dans la peau au voisinage du foyer infectieux.

Belkaid et al "CD4+CD25+ regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity." Nature; 420, 502 (2002)

- L'incapacité d'éliminer les infections à *Helicobacter pylori* serait liée à la présence de Treg.

Lundgren et al "Helicobacter pylori-specific CD4+ CD25high regulatory T cells suppress memory T-cell responses to H. pylori in infected individuals." Infect Immun.; 71, 1755 (2003)

- Des données chez la souris vont dans le même sens.

Kullberg M. et al "Bacteria-triggered CD4(+) T regulatory cells suppress Helicobacter hepaticus-induced colitis." J Exp Med.; 196, 505 (2002)



3 - Les Treg contrôlent la dimension du compartiment mémoire

- Le nombre de CD8 mémoire est inversement corrélé à celui des Treg

Murakami M. et al "CD25+CD4+ T cells contribute to the control of memory CD8+ T cells." Proc Natl Acad Sci U S A; 99, 8832 (2002)

- Un traitement anti CD4 provoque un accroissement marqué du compartiment mémoire CD8⁺ dans le modèle Listeria, et ceci est dû aux Treg

Kursar et al "Regulatory CD4+CD25+ T cells restrict memory CD8+ T cell responses." J Exp Med.; 196, 1585 (2003)

D - LA MEMOIRE B

1- le rôle de l'antigène dans le maintien de la mémoire B : un débat ancien

Il a été reconnu depuis longtemps qu'il existe un système de stockage de l'antigène sous forme de complexes immuns à la surface des cellules dendritiques folliculaires (FDC). Ces complexes subsistent pendant des mois ou des années.

L'existence de ce dispositif n'exclut pas une mémoire B de type homéostatique, que l'on a cru longtemps liée à des cellules de très longue durée de vie.

Revue :

Gray D. "A role for antigen in the maintenance of immunological memory." Nat Rev Immunol.; 2, 60 (2001)

- Caractère "cellules-souches" des B dans les centres germinatifs

Fearon DT et al "Arrested differentiation, the self-renewing memory lymphocyte, and vaccination." Science; 293, 248 (2001)

2 - les arguments en faveur ou contre d'un rôle de l'antigène (cf Gray, 2001)

Beaucoup d'expériences ont été menées avec des souris "vides" ou Tg (monoclonales) en l'absence de compétition pour les "niches écologiques" que doivent occuper les diverses cellules mémoire.

- Les cellules mémoire survivent 15 semaines

Maruyama et al "Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen." Nature; 407, 636 (2000)



→ La présence d'antigène pourrait protéger contre l'attrition des cellules mémoire, dans un contexte compétitif.

Fu, YX et al "Lymphotoxin-alpha-dependent spleen microenvironment supports the generation of memory B cells and is required for their subsequent antigen-induced activation." J Immunol.; 164, 2508 (2003)

3 - L'expression de SAP identifie un rôle particulier des T CD4⁺ dans la mémoire B

Crotty S et al "SAP is required for generating long-term humoral immunity." Nature; 421, 282 (2003)

4 - Activation polyclonale des B mémoire

Possibilité d'une stimulation permanente du compartiment, notamment par des produits d'origine microbienne tels que CpG

Bernasconi et al "Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells." Science; 298, 2199 (2002)

5 - Les centres germinatifs ne sont pas absolument requis pour la formation de B mémoires de type IgM.

- Souris B cl 6 KO

Toyama, H. et al "Memory B cells without somatic hypermutation are generated from Bcl6-deficient B cells." Immunity; 17, 329 (2002)

- Des IgM mémoire contrôlent certaines infections

Kruetzmann et al "Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen." J Exp Med.; 197, 939 (2003)

- Contribution des cellules B1 et MZ ?

Vinuesa, CG et al "Recirculating and germinal center B cells differentiate into cells responsive to polysaccharide antigens." Eur J Immunol.; 33, 297 (2003)

E - CONCLUSIONS ET QUESTIONS

1 - Mémoire B, mémoire T : mêmes stratégies ? mêmes problèmes ?



- les analogies entre B et T sont très nombreuses
- *Tanchot et Rocha (2003)* soulignent l'analogie entre mémoire T CD8+ et mémoire B
- Le rôle de CD40 doit être réévalué.

*Tanchot C., Rocha B. "CD8 and B cell memory: same strategy, same signals."
Nat Immunol.; 4, 431 (2003)*

2 - Composition et homéostasie clonotypiques des compartiments mémoires B et T

- L'évolution de la mémoire T CD8 est clairement forgée par l'histoire immunologique de l'individu. (Revue Welsh, Selin 2002)

En particulier, les réactivités croisées provoquées par certains épitopes T façonnent le compartiment mémoire CD8.

Chez l'homme, on découvre sans cesse de nouvelles réactivités croisées

*Welsh RM, Selin LK "No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity."
Nat Rev Immunol.; 2, 417 (2002)*

Brehm MA et al "T cell immunodominance and maintenance of memory regulated by unexpectedly cross-reactive pathogens." Nat Immunol.; 3, 627 (2002)

Liu H et al "Quantitative analysis of long-term virus-specific CD8+-T-cell memory in mice challenged with unrelated pathogens." J Virol.; 77, 7756 (2003)

Quid des B ? La réactivité croisée est réputée moindre, sauf pour les anticorps naturels

La question de l'activation polyclonale des T ?