



**IV - LA REponse IMMUNITAIRE A L'INFECTION**  
**(2) LA REponse ADAPTATIVE PRIMAIRE T**

A - CADRE GENERAL

B - LA PRESENTATION DE L'ANTIGENE

C - LES CELLULES DENDRITIQUES

D - L'ACTIVATION DES CELLULES T NAÏVES



## IV - LA REPOSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION (2) LA REPOSE ADAPTATIVE PRIMAIRE T

### A - CADRE GENERAL

- **1 - En même temps qu'opère l'immunité innée se produisent toutes sortes d'évènements qui enclenchent l'immunité adaptative**

- Il existe néanmoins une sorte de tronc commun du fait, notamment, que la plupart des infections proviennent des surfaces

Ces évènements dépendent des agents infectieux et du mode d'infection, mais il existe une sorte de tronc commun, du fait que la plupart des infections proviennent des surfaces.

- **2 - Les surfaces ne sont pas des écrans passifs**

3 types de cellules :

- Cellules épithéliales strictes
- Cellules de type macrophagique
- Cellules de type dendritique

Toutes les cellules superficielles sont des sentinelles vis à vis des virus. Mais certains virus utilisent des récepteurs spécifiques de certains types cellulaires

Le virus de la dengue infecte les cellules dendritiques via DC-sign

*Navarro-Sanchez et al "Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses" EMBO 4, 1 (2003) et Tassaneeritthep B et al, J Exp Med. 197, 823(2003).*

- Virus de la dengue et DC-Sign

*Navarro-Sanchez et al (2003)*

*Tassaneeritthep et al (2003)*

- DC-sign est aussi le récepteur majeur de la TB sur les CD humaines (Tailleux et al, 2003)

*Tailleux L et al, "DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells" J Exp Med. 197, 121 (2003)*



- DC-Sign intervient dans l'infection par le cytomégalovirus

*Halary et al (2002)*

*Kaufmann SH, Schaible UE "Related Articles, Links A dangerous liaison between two major killers: Mycobacterium tuberculosis and HIV target dendritic cells through DC-SIGN" J Exp Med. 197, 1 (2003)*

*Halary F et al, "Human cytomegalovirus binding to DC-SIGN is required for dendritic cell infection and target cell trans-infection" Immunity 17, 653 (2002)*

- **3 - Tous les dispositifs d'alerte convergent vers la prise en charge de ou des antigènes étrangers par les cellules dendritiques**

- Leur transit jusqu'aux ganglions est une étape critique de la réaction immunitaire

## **B - LA PRESENTATION DE L'ANTIGENE**

- **1 - L'ensemble des mécanismes de présentation est désormais compris dans les grandes lignes**

- Pour le CMH-I
- Pour le CMH-II

- **2 - : ERAP I : Le dernier chaînon manquant ?**

ERAP I = Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase I. Revue par Falk and Rötzschke (2002)

*Falk K, Rotzschke O " The final cut: how ERAP1 trims MHC ligands to size" Nat Immunol. 3, 1121 (2002)*

ERAP I ajuste la taille des peptides précurseurs transportés par TAP dans le RE avant la charge par CMH-2

La charge des peptides par CMH-I est donc un processus sélectif

*Cf Rammensee HG "Survival of the fitters" Nature. 419, 443 (2002)*

- **3 - Mais TPP II joue aussi un rôle : voie alterne ou complémentaire du protéasome**

TPP II = Tripeptidyl peptidase II = complexe de 5 à 9 Mda encore plus gros que le protéasome.



Seifert U et al "An essential role for tripeptidyl peptidase in the generation of an MHC class I epitope" *Nat Immunol.* 4, 375 (2003)

Herberts C et al "Proteases, proteases and proteases for presentation" *Nat Immunol.* 4, 306 (2003)

York, I.A., *Immunity.* 18, 429 (2003)

Voie de dégradation alterne ? ou complémentaire du protéasome lorsque celui-ci produit des peptides longs ?

#### ▪ 4 - Quantification de la présentation par le CMH-I

Princiotta, M.F. "Quantitating protein synthesis, degradation, and endogenous antigen processing" *Immunity.* 18, 343 (2003)

- a) Taux de synthèse des protéines :  $4 \cdot 10^6$  par minute
- b) Coût énergétique : La synthèse protéique consomme 45% de l'ATP

Coût des DRIP = Defective Ribosomes Products = 11% de l'énergie totale de la cellule ou 6% de la nourriture de l'organisme

#### c) Apprêtement de l'antigène

- Production de complexes CMH-I-peptide : 3000 en 5h
- Il faut 50mn pour le "processing", la charge et le transport à la surface
- Chaque protéasome dégrade environ 2.5 substrats/min
- Production d'un peptide présenté à partir de la protéine : 1/2000 à la surface. Estimation globale : 1/10 000.
- Avantage de la rapidité d'alerte

Lehner, P.J. "The calculus of immunity: quantitating antigen processing" *Immunity.* 18, 315 (2003)

#### ▪ 5 - Le complément (C3) peut jouer un rôle important dans l'amorçage des réponses T

Kopf M. et al "Complement component C3 promotes T-cell priming and lung migration to control acute influenza virus infection" *Nat Med.* 8, 373 (2002)



## C - LES CELLULES DENDRITIQUES

### ▪ 1 - les cellules dendritiques sont essentielles pour l'initiation de la réponse adaptative contre les agents infectieux

- Ablation des cellules dendritiques dans une souris transgénique

*Jung S.D. et al "In vivo depletion of CD11c<sup>+</sup> dendritic cells abrogates priming of CD8<sup>+</sup> T cells by exogenous cell-associated antigens" Immunity. 17, 211 (2002)*

### ▪ 2 - Les cellules dendritiques jouent un rôle essentiel dans le déclenchement des réponses adaptatives, mais aussi dans la tolérance centrale et périphérique

Revue :

- Sur la stimulation des cellules T : Guermonprez et al (2002)

- Sur la tolérance : Steinman et al (2003) ; Mougneau et al (2002)

*Guermonprez, P. et al "Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Annu Rev Immunol. 20, 621, (2002)*

*Steinman R. et al "Tolerogenic dendritic cells " Annu Rev Immunol. 21, 685 (2003)*

*Mougneau, E. et al " Antigen presentation by dendritic cells in vivo" Exp Med. 196, 1013 (2002)*

- Pour la tolérance périphérique, un point capital est la différence fonctionnelle entre DC immatures ou quiescentes, et DC matures
- Les DC immatures ou quiescentes, ne sont pas inactives, mais dans un état d'activité où elles monitorent les antigènes du soi
- Les DC quiescentes ont une activité d'endocytose significative
- On sait aujourd'hui cibler des antigènes dans les DC quiescentes sans induire la maturation
- DC-205 constitue un moyen efficace de vectoriser des antigènes couplés



Hawiger D. et al "Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions *in vivo*" *J Exp Med.* 194, 769 (2001)

Bonifaz et al "Efficient targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex class I products and peripheral CD8<sup>+</sup> T cell tolerance" *J Exp Med.* 196, 1627 (2002)

Liu, K. et al "Immune tolerance after delivery of dying cells to dendritic cells *in situ*" *J Exp Med.* 196, 1091 (2002)

Kreuwel, H.T. et al "Memory CD8<sup>+</sup> T cells undergo peripheral tolerance. *Immunity.* 17, 73 (2002)

- Sans une tolérance périphérique solide, on comprendrait mal comment l'enclenchement de la réponse adaptative serait restreinte aux seuls antigènes étrangers.

▪ **3 - Dans l'état quiescent les DC peuvent induire ou stimuler des cellules T régulatrices**

Chang C.C. et al "Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors *ILT3* and *ILT4*" *Nat Immunol.* 3, 327 (2002)

▪ **4 - La maturation des cellules dendritiques obéit à un programme précis**

- Etude des transcriptomes

Tureci O. et al "Cascades of transcriptional induction during dendritic cell maturation revealed by genome-wide expression analysis" *FASEB J.* 17, 836 (2003)

- Propriétés de migration (varient selon les tissus)

Legge K.L., Braciale T.J. "Accelerated migration of respiratory dendritic cells to the regional lymph nodes is limited to the early phase of pulmonary infection. *Immunity.* 18, 265 (2003)

- Activation concomitante de la fonction lysosomale

Trombetta E.S. et al "Activation of lysosomal function during dendritic cell maturation. *Science.* 299, 1400 (2003)

- Certains de ces phénomènes sont visualisés par microscopie



Yewdell J.W. et al "Inside the professionals" *Nature*. 418, 923 (2002)

Boes M. et al, "T-cell engagement of dendritic cells rapidly rearranges MHC class II transport" *Nature*. 418, 983 (2002)

▪ **5 - La maturation des cellules dendritiques est induite par de nombreux agents, mais est canalisée principalement par deux catégories de récepteurs**

- Les TLR signalent les infections microbiennes
- Les récepteurs du TNF et de diverses cytokines répondent au TNF $\alpha$  et aux cytokines inflammatoires
- Les TLR réagissent à la fois avec des produits microbiens et avec des produits cellulaires (et donc "soi") dont la synthèse est activée par l'infection.

Biragyn A. et al "TLR4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2" *Science*. 298, 1025 (2002)

▪ **6 - L'usage de différents TLR polarise les profils de cytokines et la réponse T induite par les DC.**

- Cas de la  $\beta$ -defensine 2

Les mêmes DC stimulées par le LPS (TLR4), le peptidoglycan (TLR2) et le zymosan (TLR2) ont des profils de cytokines distincts. Qi et al (2003)

Qi H. et al "Differential induction of interleukin-10 and interleukin-12 in dendritic cells by microbial toll-like receptor activators and skewing of T-cell cytokine profiles" *Infect Immun*. 71, 3347 (2003)

Les deux types de DC induisent les deux types de réponse

- Doses d'antigènes élevées : Th1 ; doses faibles : Th2
- Plasmacytoïdes DC : forte réponse Th1 avec CpG (TLR9) pas LPS (TLR4)  
Myéloïdes DC : Forte réponse Th1 avec LPS (TLR4)

Boonstra A. et al "Flexibility of mouse classical and plasmacytoid-derived dendritic cells in directing T helper type 1 and 2 cell development: dependency on antigen dose and differential toll-like receptor ligation" *J Exp Med*. 197, 101 (2003)



## 7 - Conclusion

Les DC intègrent un certain nombre de signaux issus directement du pathogène infectant ou émis en réponse à sa présence, et peuvent répondre de façon distinctive.

- En quoi différents types de DC diffèrent-ils ?

*Zhao X. et al "Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 responses to herpes simplex virus-2" J Exp Med. 197, 153 (2003)*

*Dalod M. et al "Dendritic cell responses to early murine cytomegalovirus infection" J Exp Med. 197, 885 (2003)*

## D - L'ACTIVATION DES CELLULES T NAÏVES

### 1 - La rencontre entre les DC présentant l'antigène et les cellules T naïves a généralement lieu dans les ganglions drainants

- Les rencontres se font au hasard dans le ganglion

*Bousso P. et al "The composition of a primary T cell response is largely determined by the timing of recruitment of individual T cell clones" J Exp Med. 189, 1591 (1999)*

- Le temps statistiquement requis pour une rencontre productive dépend du flux de lymphocytes T à travers le ganglion. Il est probablement de plusieurs heures. Une seule DC "scanne" plus de 500 cellules T à l'heure

*Bousso P. "Dynamics of CD8<sup>+</sup> T cell priming by dendritic cells in intact lymph nodes" Nat Immunol. 4, 579 (2003)*

- La motilité des cellules T est "robuste" et aléatoire

*Miller M.J. et al "Autonomous T cell trafficking examined in vivo with intravital two-photon microscopy" Proc Natl Acad Sci U S A. 100, 2604 (2003)*

### 2 - L'activation des T CD8<sup>+</sup> naïves déclenche un programme de développement

- Une exposition relativement brève à l'antigène (2h) déclenche chez les T CD8<sup>+</sup> une série de divisions cellulaires très rapides
- La contraction qui suit le pic de la réponse est elle aussi programmée



*Badovinac V.P. et al "Programmed contraction of CD8(+) T cells after infection" Nat Immunol. 3, 619 (2002)*

Il est concevable que l'ampleur de la contraction réponde à d'autres paramètres que l'antigène

*Blattman J.N. et al "CD8<sup>+</sup> T cell responses: it's all downhill after their prime" Nat Immunol. 3, 601 (2002)*

L'importance de la durée de l'exposition initiale à l'antigène a été étudiée in vitro. Après 4h d'exposition, le programme de division cellulaire est enclenché, mais l'expansion est abortive.

Après 20h d'exposition, les cellules se divisent, maintiennent l'expression de CD25, et développent les propriétés effectrices des CTL activées

*van Stipdonk M.J. et al "Dynamic programming of CD8<sup>+</sup> T lymphocyte responses" Nat Immunol. 4, 361 (2003)*

▪ **3 - Différents facteurs influent sur l'intensité et la composition clonotypique de la réponse**

*Halstead E.S. et al "In vivo stimulation of CD137 broadens primary antiviral CD8<sup>+</sup> T cell responses" Nat Immunol. 3, 536 (2002)*



Revue générale :

*Seder RA, Ahmed R. Similarities and differences in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> effector and memory T cell generation. Nat Immunol. 4,835-842 (2003)*

▪ **4 - L'activation des T CD4<sup>+</sup> diffère de celle des T CD8<sup>+</sup> par plusieurs aspects**

- Le seuil d'activation est plus élevé pour les CD4<sup>+</sup> que pour les CD8<sup>+</sup>
- L'exposition de T CD4<sup>+</sup> in vitro à une stimulation antigénique requiert un minimum de 6h
  
- La division des CD4<sup>+</sup> commence 36 à 48 h après le stimulus initial. Le temps de division est plus long
- L'expansion des CD4<sup>+</sup> est moindre que celle des CD8<sup>+</sup>
- La polarisation Th2 requiert des stimulations plus longues que Th1

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

▪ **5 - l'activation des T régulatrices**

- le développement des T reg est contrôlé par le facteur de transcription Fox p3

*Hori S. et al "Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3" Science. 299, 1057 (2003)*

*Fontenot J.D. et al, Nat Immunol. 4, 330 (2003)*

*Khattri R. et al, Nat Immunol. 4, 337 (2003)*

- Les T CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> expriment sélectivement plusieurs TLR (TLR4, 5, 7 et 8) alors que les T CD4<sup>+</sup> (et les Treg) expriment TLR1, 2 et 6

*Caramalho I. et al "Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide" J Exp Med. 197, 403 (2003)*

Initialement l'action suppressive des T reg est bloquée en partie au moins par des cytokines

Les TLR interviennent donc à plusieurs niveaux



- L'activation des DC et l'enclenchement des réponses T
- L'inhibition de l'action suppressive des Treg via une double action sur le DC
- L'induction de molécules costimulatrices
- La production d'IL-6

*Pasare C., Medzhitov R. "Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells" Science. 299, 1033 (2003)*

*Sakaguchi S. "Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors" J Exp Med. 197, 397 (2003)*