

# Rappels d'immunologie fondamentale

Démarche coordonnée par le Dr Aurore COLLET, Département d'Immunologie de l'Université de Lille



## Les cellules dendritiques

Prof. Sylvain DUBUCQUOI

Institute for Translational Research in Inflammation – Unité INSERM U1286

Département d'Immunologie - Université de Lille – UFR3S





Les cellules dendritiques dérivent de progéniteurs hématopoïétiques

Ces précurseurs peuvent se différencier

- en cellules de la lignée monocyttaire,
- en cellules de la lignée dendritique

Les progéniteurs des cellules dendritiques pourront se différencier en cellules dendritiques **myéloïdes** (mDC) ou en cellules dendritiques **plasmacytoïdes** (pDC)

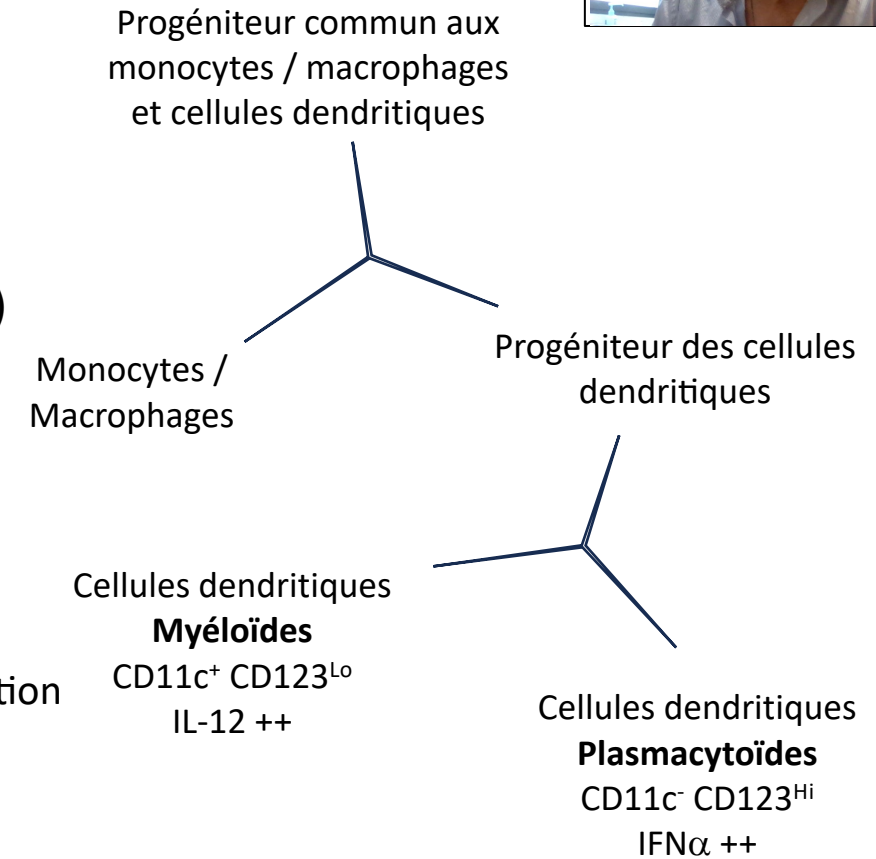
Les cellules dendritiques peuvent être distinguées

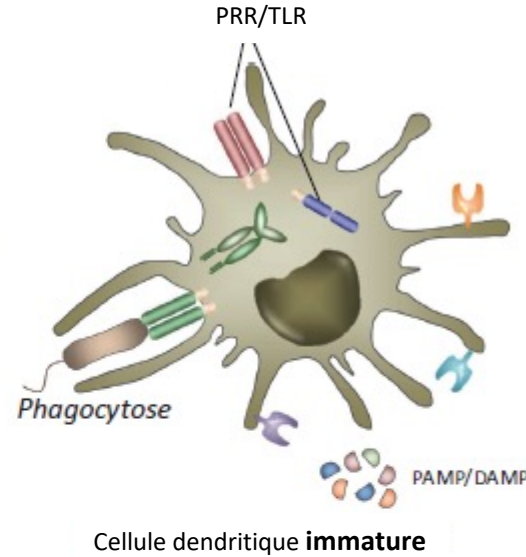
- par des marqueurs membranaires
  - mDC : CD11c<sup>+</sup> CD123<sup>Lo</sup>
  - pDC : CD11c<sup>-</sup> CD123<sup>Hi</sup>
- par leurs propriétés fonctionnelles
  - mDC : production d'interleukine 12 ; expression des molécules de costimulation  
→ activation des LT CD4 et CD8 **naïfs**
  - pDC : grandes capacités à produire des interférons de type 1 (IFN  $\alpha$ )

- Les cellules dendritiques constituent donc une population cellulaire **hétérogène**

Elles se localisent dans les tissus (exemple des cellules de Langerhans, dans la peau), assurant des fonctions de sentinelles, capables de détecter une agression locale.

Leurs fonctions sont d'assurer un lien entre immunité innée et immunité adaptative, permettant la mise en place d'une **réponse spécifique** : spécifique de **l'antigène**, spécifique de sa **pathogénicité**, spécifique à sa **localisation**.





## Cellules dendritiques **tissulaires** ou **immatures**

- Résidentes (ou recrutées de la circulation sanguine en cas d'inflammation)
- Fortes capacités d'interaction avec l'environnement (nombreux récepteurs pour les agents pathogènes ou cellules en souffrance ou en apoptose)
- Fortes capacités de phagocytose /endocytose
- Faibles capacités de présentation de l'antigène,
- Faible expression des molécules de costimulation

## Cellules dendritiques **circulantes**

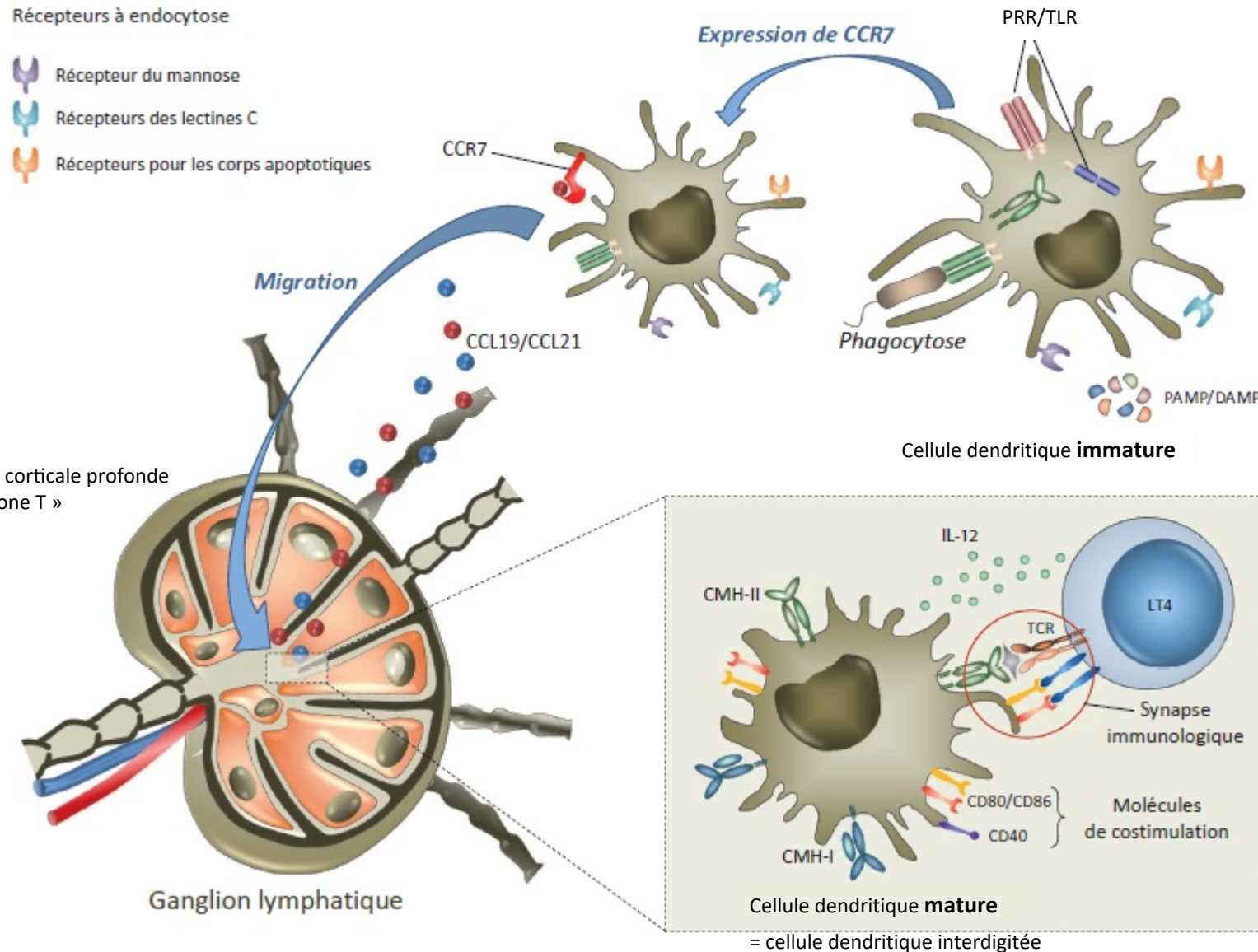
- Expriment le récepteur CCR7 qui les rend sensibles aux gradients de concentration des chimiokines qui les attirent vers l'organe lymphoïde secondaire (O.L. II<sup>aire</sup>) loco-régional (CCL19/CCL21)

## Cellules dendritiques **interdigitées**, **matures**

- Dans la corticale profonde des O.L.II<sup>aires</sup>
- Faibles capacités de phagocytose/ endocytose
- Fortes capacités de présentation de l'antigène (↑ expression CMH I & II),
- Forte expression des molécules de costimulation (CD80/86 ; CD40...)

Mise en place de la **synapse immunologique** permettant l'activation des lymphocytes T naïfs, CD4 **et** CD8.

Par la production de différents types de cytokines, elles polarisent également la réponse immunitaire.



## Cellules dendritiques **tissulaires** ou **immatures**

- Résidentes (ou recrutées de la circulation sanguine en cas d'inflammation)
- Fortes capacités d'interaction avec l'environnement (nombreux récepteurs pour les agents pathogènes ou cellules en souffrance ou en apoptose)
- Fortes capacités de phagocytose /endocytose
- Faibles capacités de présentation de l'antigène,
- Faible expression des molécules de costimulation

## Cellules dendritiques **circulantes**

- Expriment le récepteur CCR7 qui les rend sensibles aux gradients de concentration des chimiokines qui les attirent vers l'organe lymphoïde secondaire (O.L. II<sup>aire</sup>) loco-régional (CCL19/CCL21)

## Cellules dendritiques **interdigitée** ou **mature**

- Dans la corticale profonde des O.L.II<sup>aires</sup>
- Faibles capacités de phagocytose/ endocytose
- Fortes capacités de présentation de l'antigène (↑ expression CMH I & II),
- Forte expression des molécules de costimulation (CD80/86 ; CD40...)

Mise en place de la **synapse immunologique** permettant l'activation des lymphocytes T naïfs, CD4 **et** CD8.

Par la production de différents types de cytokines, elles polarisent également la réponse immunitaire.



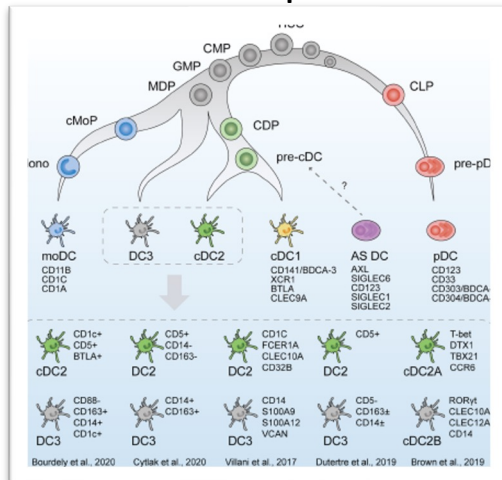
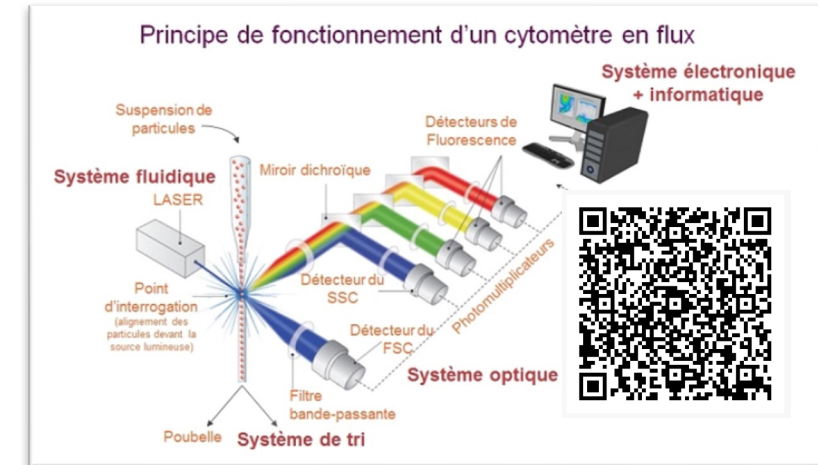


Il est possible de produire des cellules dendritiques à partir de monocytes sanguins circulants. Le processus se fait sur 2 à 3 semaines et utilisent des cocktails de cytokines à différents temps de culture

Voir par exemple : <http://www.ciml.univ-mrs.fr/fr/actualites/a-la-une/comment-produire-au-laboratoire-les-cellules-dendritiques-les-plus-efficaces>



La fraction des cellules dendritiques circulantes est faible. Il est possible de les caractériser par cytométrie en flux, voire de les purifier à l'aide d'un trieur cellulaire couplé au cytomètre. On peut alors caractériser leurs propriétés fonctionnelles par les outils conventionnels (RT-qPCR, ELISA, western blot...)



Les outils modernes de *Single Cell RNA Sequencing*, de transcriptomique (et bientôt protéomique) spatiale, etc. permettent aujourd’hui de cerner encore plus finement les propriétés de ces cellules en d’en isoler différentes sous populations (voir <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.711329/full>)





- Cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes dérivent d'un progéniteur hématopoïétique commun à la lignée monocytes/ macrophages
- Elles se distribuent dans tous les tissus et organes pour y assurer des fonctions de sentinelles immunitaires (on dit toutefois qu'elles sont **immatures**, car elles ne sont pas capables d'activer les cellules naïves)
- Elles expriment de nombreux récepteurs immuns (récepteurs de l'immunité innée, pour le complément activé, pour les immunoglobulines, pour les cellules en apoptose, pour les cytokines, les chimiokines...) leur permettant de réagir rapidement à toute intrusion ou agression tissulaire
- En cas d'agression, elles quittent les tissus pour se domicilier au niveau de la corticale profonde, elles subissent parallèlement un processus de maturation et prennent le nom de cellule **dendritique interdigitée**
- Elles présentent alors des peptides antigéniques, expriment des molécules de costimulation et produisent des cytokines (IL-12 pour les mDC), permettant de créer la synapse immunologique nécessaire à l'activation des lymphocytes T naïfs, CD4 (via le CMH-II) et CD8 (via le CMH-I et la *cross presentation*)
- Les cellules dendritiques sont donc des **cellules de l'immunité innée** mais elles sont **essentielles** à la **mise en place de la réponse immunitaire adaptative spécifique d'antigène**

# Merci de votre attention !



## Sources :

Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (ex « ASSIM »), 2018

<https://www.elsevier-masson.fr/immunologie-fondamentale-et-immunopathologie-9782294756580.html>



## Pour en savoir plus :

<https://moodle.univ-lille.fr/course/view.php?id=40019>

Pour les utilisateurs de l'Université de Lille : lien et QR code permettant l'accès à des ressources complémentaires à propos du thème de la vidéo (nécessite un accès à Moodle)

