

Rappels d'immunologie fondamentale



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

Lymphocyte T

Nicolas PERRARD

Institute for Translational Research in Inflammation – Unité INSERM U1286

Département d'Immunologie - Université de Lille – UFR3S





Lymphocytes T = acteurs cellulaires de l'immunité adaptative

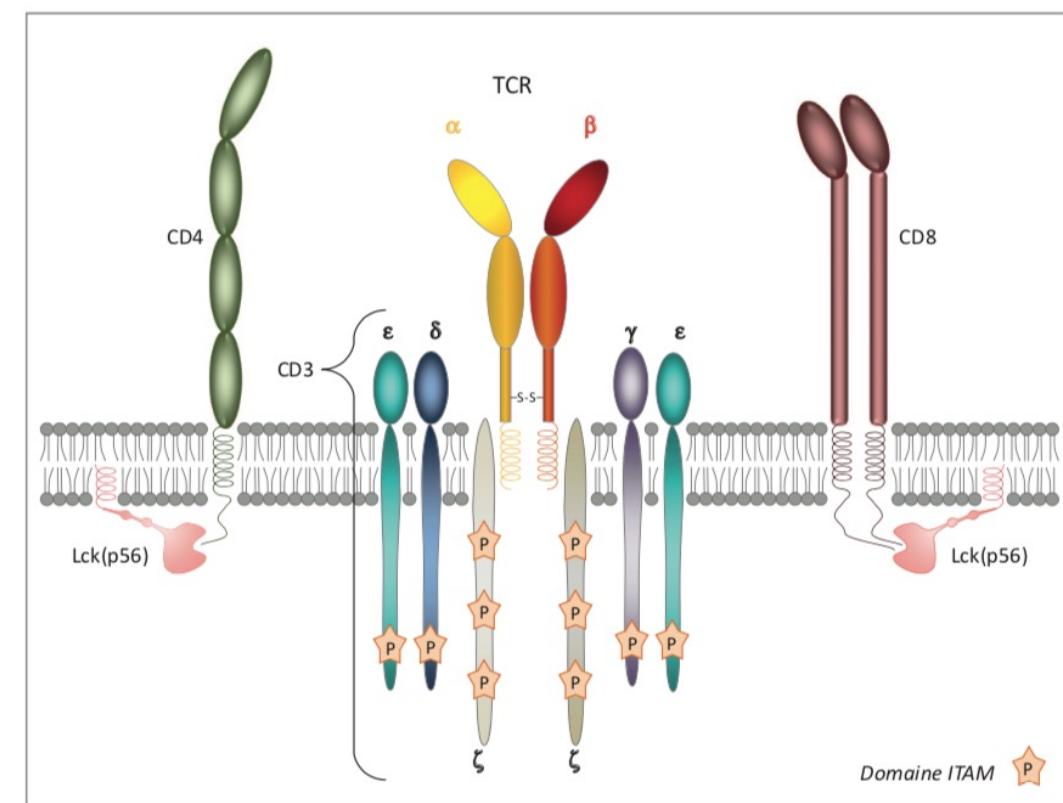
Pré-LT dérivé d'un précurseur médullaire, migration puis maturation dans le thymus (lymphocyte « T »)

Tous les lymphocytes T expriment un TCR (complexe protéique transmembranaire $\alpha\beta$ (> 90%) ou $\gamma\delta$ reconnaissant le CMH), un corécepteur CD4 ou CD8, ainsi qu'un complexe CD3 assurant la transduction d'un signal d'activation.

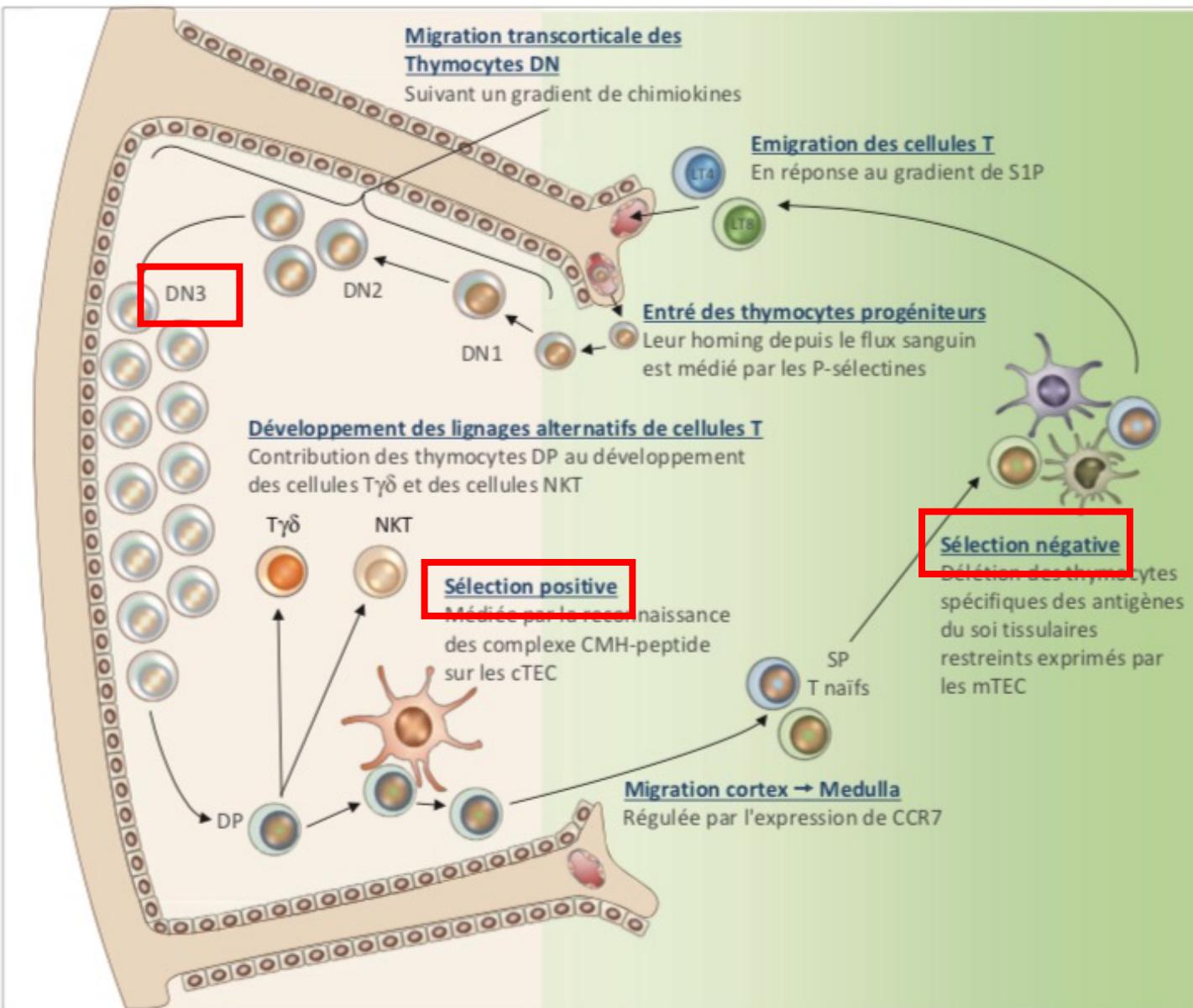
Motifs ITAM (*Immuno-receptor Tyrosine Activation Motif*) = résidus tyrosine cibles de phosphorylation par des protéines kinases spécifiques (transduction intracellulaire du signal d'activation)

Fonctions :

- CD4+ reconnaît le CMH de classe II = « chef d'orchestre » de l'immunité adaptative (fonction « helper », « régulateur » etc)
- CD8+ reconnaît le CMH de classe I = cytotoxique par destruction des cellules cibles



Ontogénie lymphocytaire T



Education des précurseurs lymphoïdes T (=thymocytes) dans le thymus afin de donner naissance à des lymphocytes T matures dits « naïfs »

1. Réarrangement des gènes du TCR (stade DN) :

combinaison aléatoire de séquences VDJ (chaines β et δ) ou VJ (α et γ)
 $\rightarrow 10^{15}$ TCR différents possibles

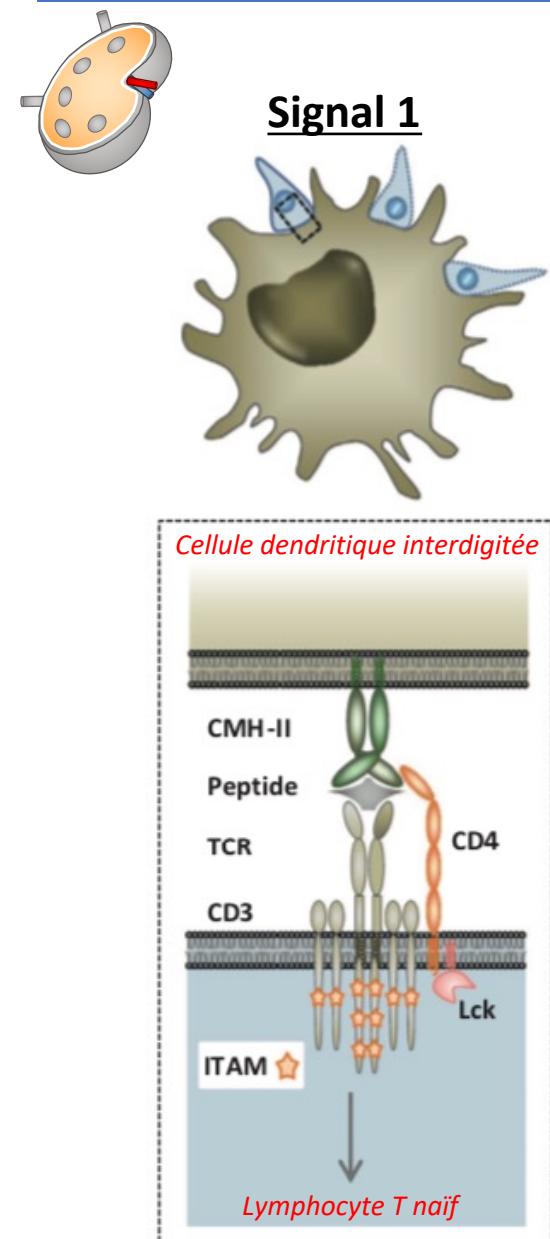
2. Sélection positive (stade DP) :

sélection des thymocytes possédant un TCR pouvant lier le CMH à la surface des cellules épithéliales thymiques

3. Sélection négative (stade SP) :

sélection des thymocytes avec un TCR ne reconnaissant pas les antigènes du soi présentés par les cellules épithéliales thymiques (élimination > 90% des thymocytes)

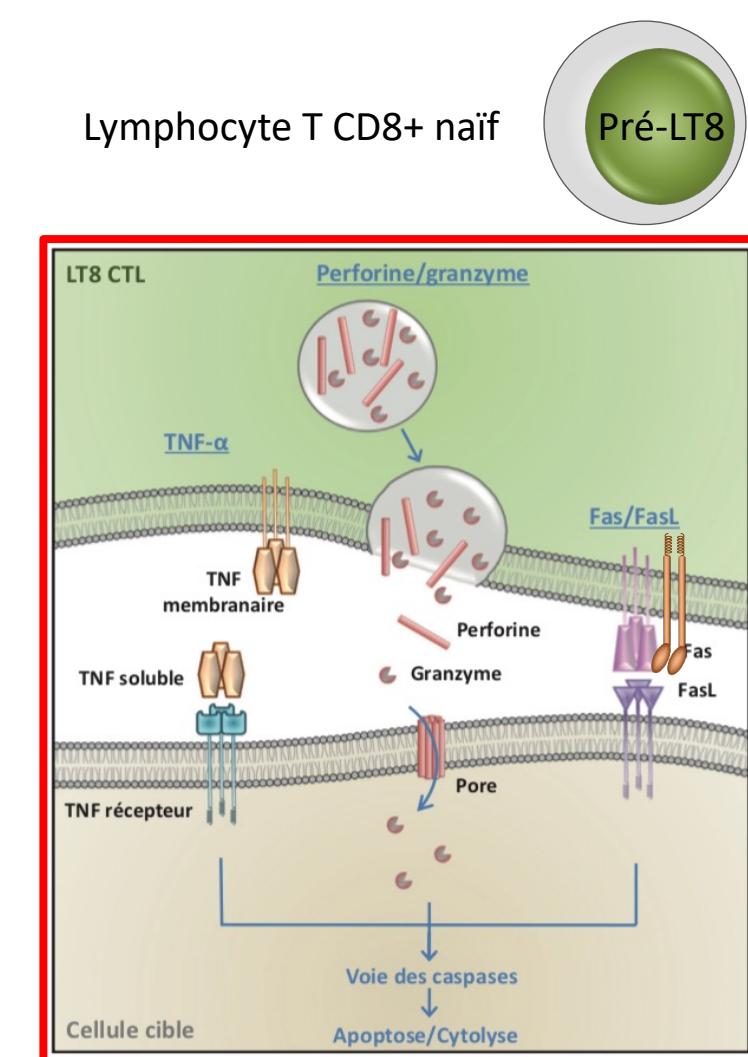
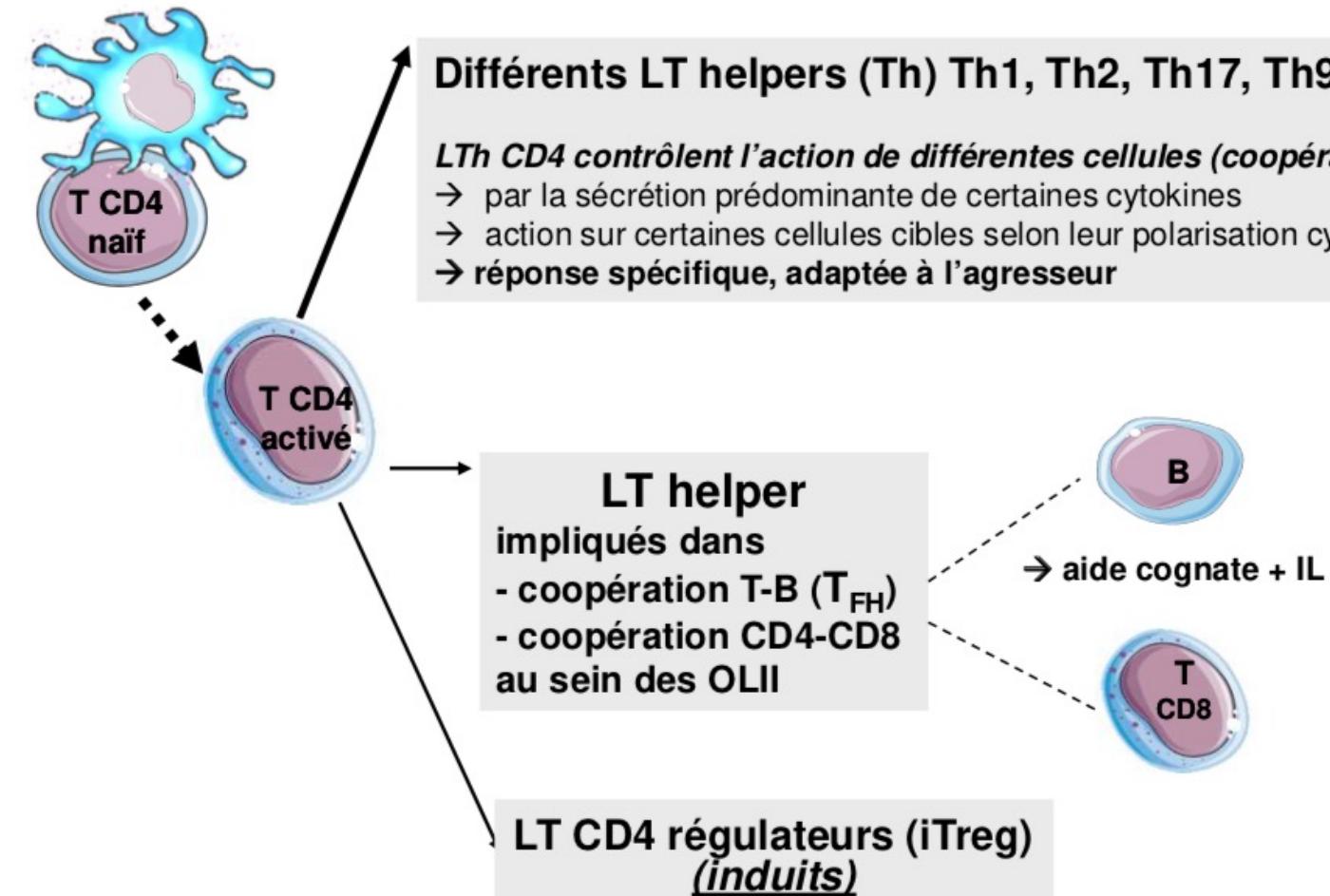
Activation du lymphocyte T



Activation du LT dans la zone corticale profonde du ganglion

Signal 1 : formation de la synapse immunologique et reconnaissance du CMH-peptique par le TCR

Différents types de lymphocytes T activés





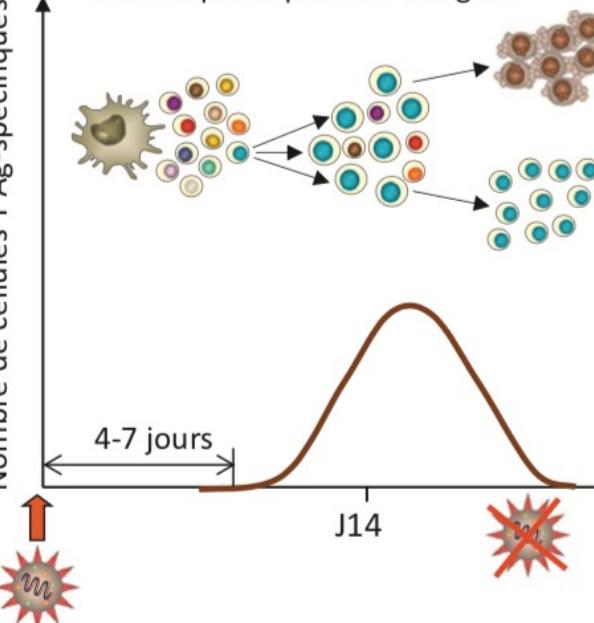
En fin de réponse immunitaire, initiation d'une « contraction clonale » par divers mécanismes :

- Disparition de l'antigène et du stimulus pro-inflammatoire (ex : IL-2)
- Mise en jeu de mécanismes régulateurs (ex : CTLA-4/PD-1, IL-10, Treg)
- AICD (Activation-Induced Cell Death) ou mort apoptotique induite par l'activation

Cette contraction clonale permet une régulation de l'activité lymphocytaire T et le maintien de l'homéostasie lymphocytaire.

Réponse primaire

Recrutement et prolifération des cellules T **naïves** spécifiques de l'antigène

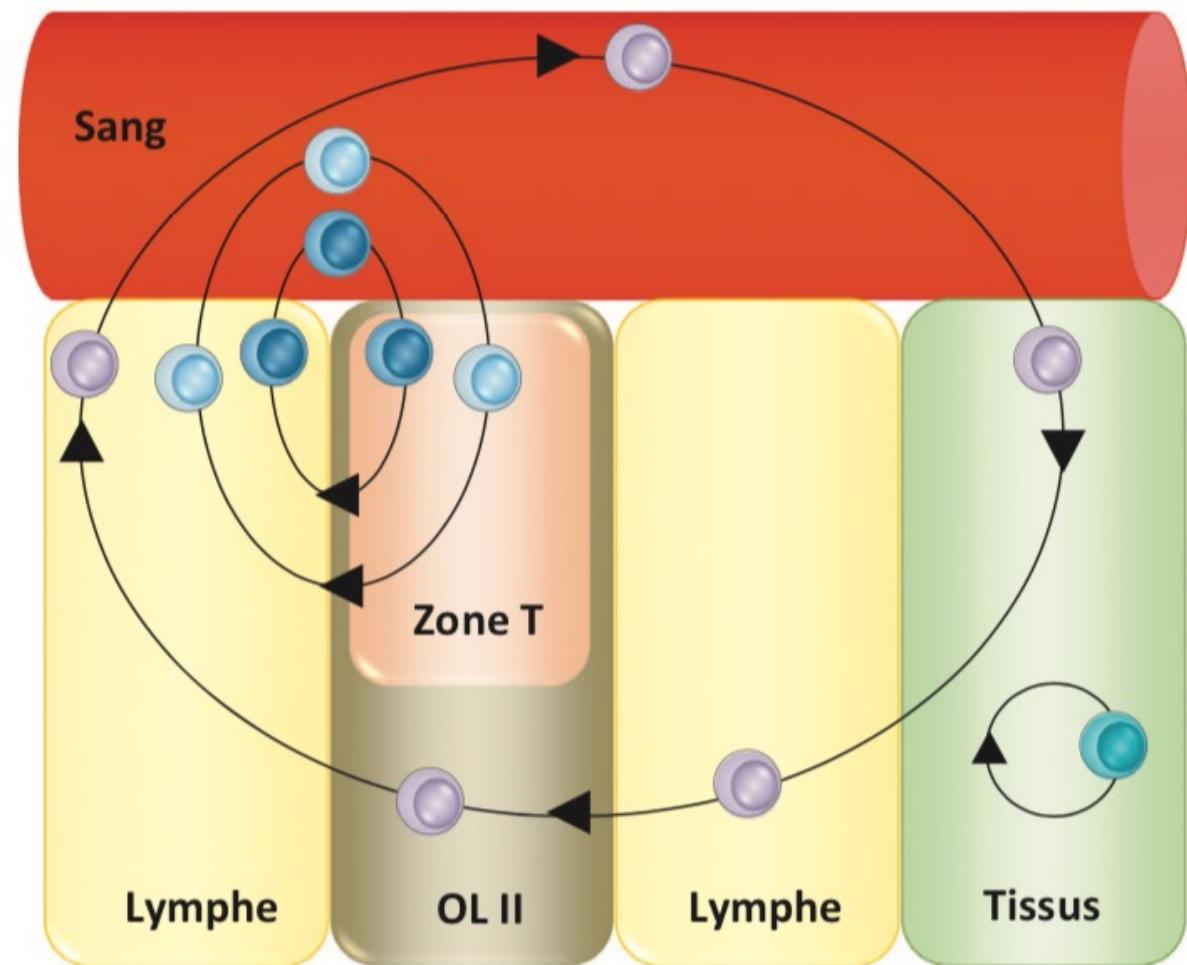


Réponse secondaire

Recrutement et prolifération des cellules T **mémoires** spécifiques de l'antigène

Les lymphocytes survivants persistent sous la forme de cellules T « mémoire » et permettent d'instaurer une mémoire immunitaire

Les différents lymphocytes T « mémoire »



LT naïf

-> CCR7+ CD45RA+ = précurseur d'expansion clonale

T_{CM} (Mémoire centrale)

-> CCR7+ CD45RA- = précurseur de sécrétion cytokinique/expansion

T_{EM} (Mémoire effectrice)

-> CCR7- CD45RA- = cellules effectrices immédiates (CD8+ souvent)

T_{RM} (Mémoire résidente des tissus)

-> CCR7- CD45RA- CD103+ = mémoire immunitaire intra-tissulaire



Numération lymphocytaire

Résultat	Unité	Normales	
1180	/mm ³	1100 à 2500	(17/12/19 : 1568)

Populations lymphocytaires T

	Résultat	Unité	Normales	/mm ³	Normales/mm ³
CD3+	80.2	%	soit	946	700 à 1900
CD4+	55.9	%	soit	660	
CD3+CD4+	55.6	%	soit	656	400 à 1300
CD8+	25.2	%	soit	297	
CD3+CD8+	21.5	%	soit	254	200 à 700

Sous-populations lymphocytaires T CD8 (pour 100% CD8+ circulants).

	Résultat	Unité	Normales
Lc T CD8 Naïfs (CD8+ CCR7+ CD45RA+)	35.6	%	25.2 – 54.4
Lc T CD8 Mémoires centraux (CD8+ CCR7+ CD45RA-)	5.9	%	4.7 – 27.5
Lc T CD8 Mémoires effecteurs (CD8+ CCR7- CD45RA-)	20.1	%	3.1 – 35.4
Lc T CD8 Mémoires terminaux (CD8+ CCR7- CD45RA+)	38.3	%	11.3 – 40.1



Lymphocytes T CD4+ = « chef d'orchestre » de la réponse immunitaire adaptative

- S'active via le CMH de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigène et reconnaît donc les peptides d'origine extracellulaire

Lymphocytes T CD8+ = acteurs de la réponse cytotoxique

- S'active via le CMH de classe I (= « carte d'identité » cellulaire) et reconnaît donc les peptides d'origine intracellulaire

L'activation des lymphocytes requiert 3 signaux indispensables :

- Signal 1 : cognitif (TCR dépendant),
- Signal 2 : costimulation via les contacts membranaires (CD80/86-CD28)
- Signal 3 : cytokine dépendant

L'ambiance cytokinique dans laquelle s'active le lymphocyte va conditionner la polarisation de la réponse immunitaire (Th1, Th2, Th17 etc)

A la fin de la réponse immunitaire, certains lymphocytes T sont sélectionnés pour persister sous forme de lymphocytes « mémoire », permettant une réponse immunitaire plus rapide et efficace en cas de nouveau contact avec l'antigène spécifique.

« CD Box »

CD34 = cellule souche hématopoïétique

CD45 = leucocyte

CD3 = lymphocyte T

CD45RA = lymphocyte T naïf

CD45RO = lymphocyte T effecteur

CD25 et CD69 = marqueur d'activation

CCR7 = marqueur de « homing » dans les organes lymphoïdes 2^{aires}



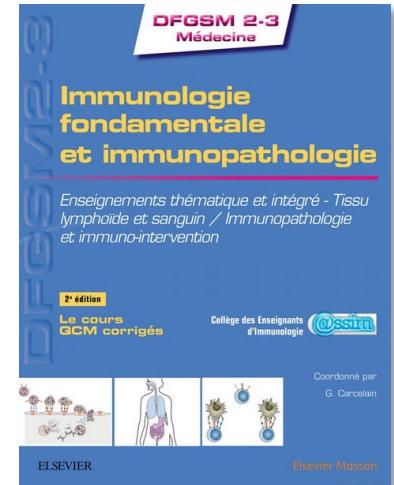
Merci de votre attention !



Sources :

Immunologie fondamentale et immunopathologie, Collège des Enseignants d'Immunologie (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)

