

Ces cellules qui nous défendent : une société par interactions

par Daniel Oth

13 décembre 2012



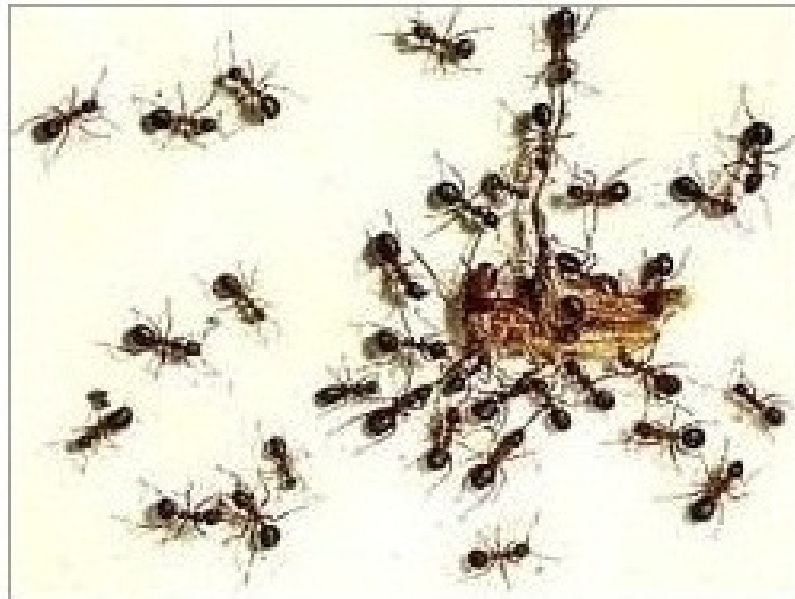
Point de vue

- L'organisme est un territoire, ses cellules en sont les citoyens.
- Certaines de ces cellules sont chargées de la défense

point de vue et langage personnels

La "société" des cellules qui nous défendent ne comporte aucune centralisation de l'information, ou du pouvoir.

Tout est "éclaté" en sous-unités qui agissent de façon indépendante mais bien réglée, dans le but bien précis de protéger l'organisme dans lequel elles se trouvent.



Plan

- Stratégie de défense
- Lieux de naissance, et d'éducation, des cellules de la défense
- Nature des réactions
- Les principaux « agents » impliqués (cellules)
- Quelques unes des « armes » utilisées (molécules)
- Déroute : le SIDA
- « Services spéciaux » : contre le cancer

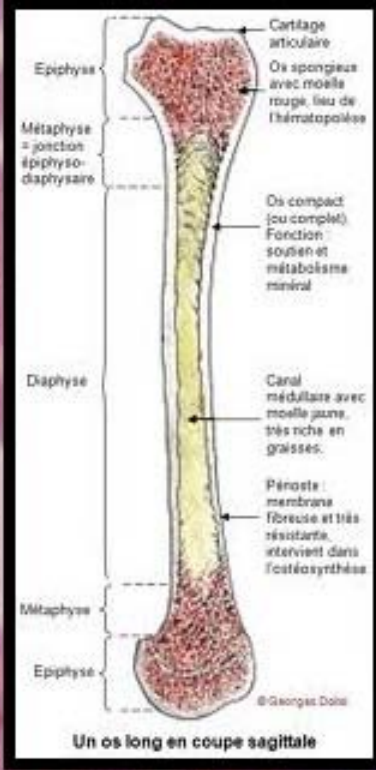
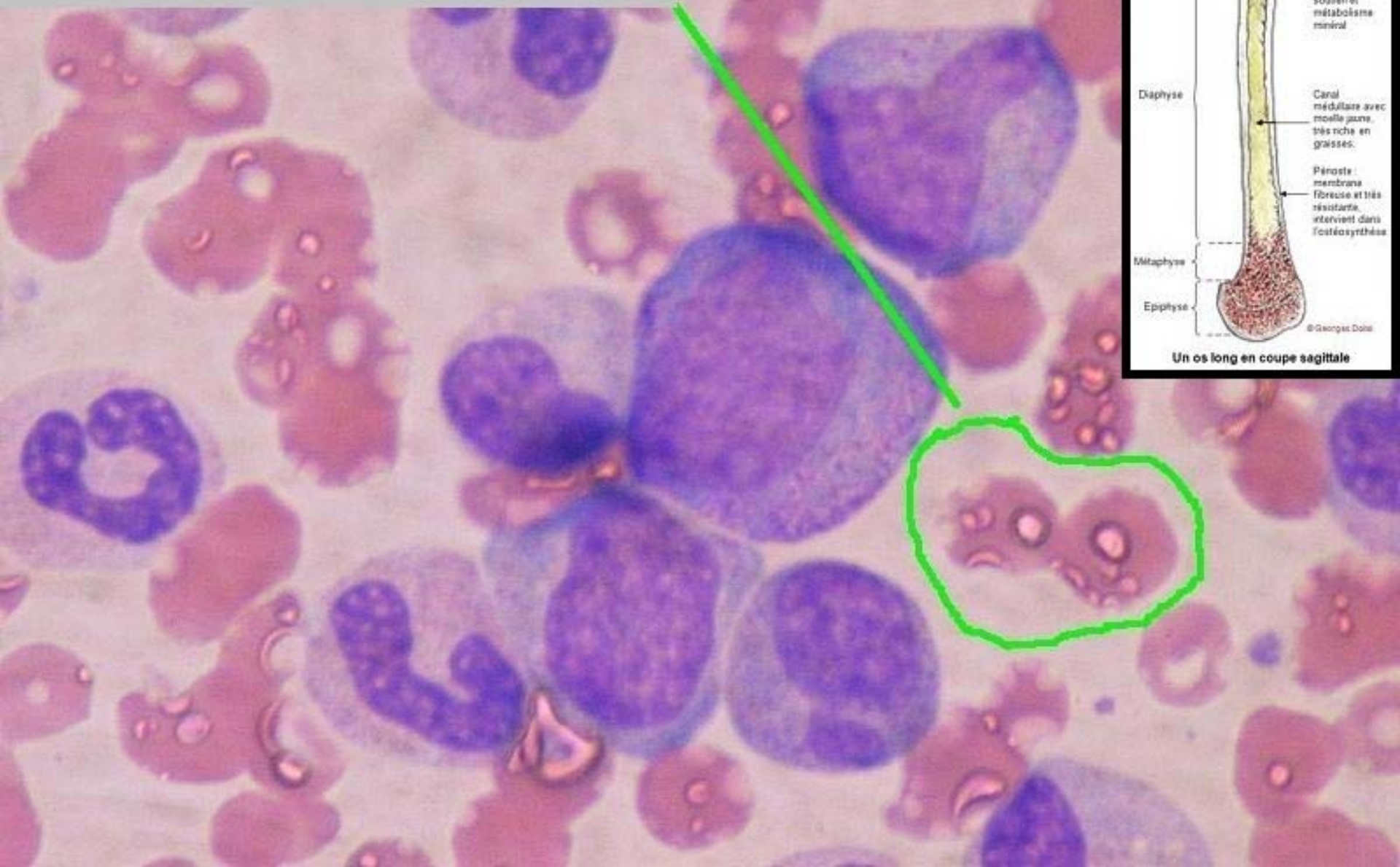
Stratégie de défense

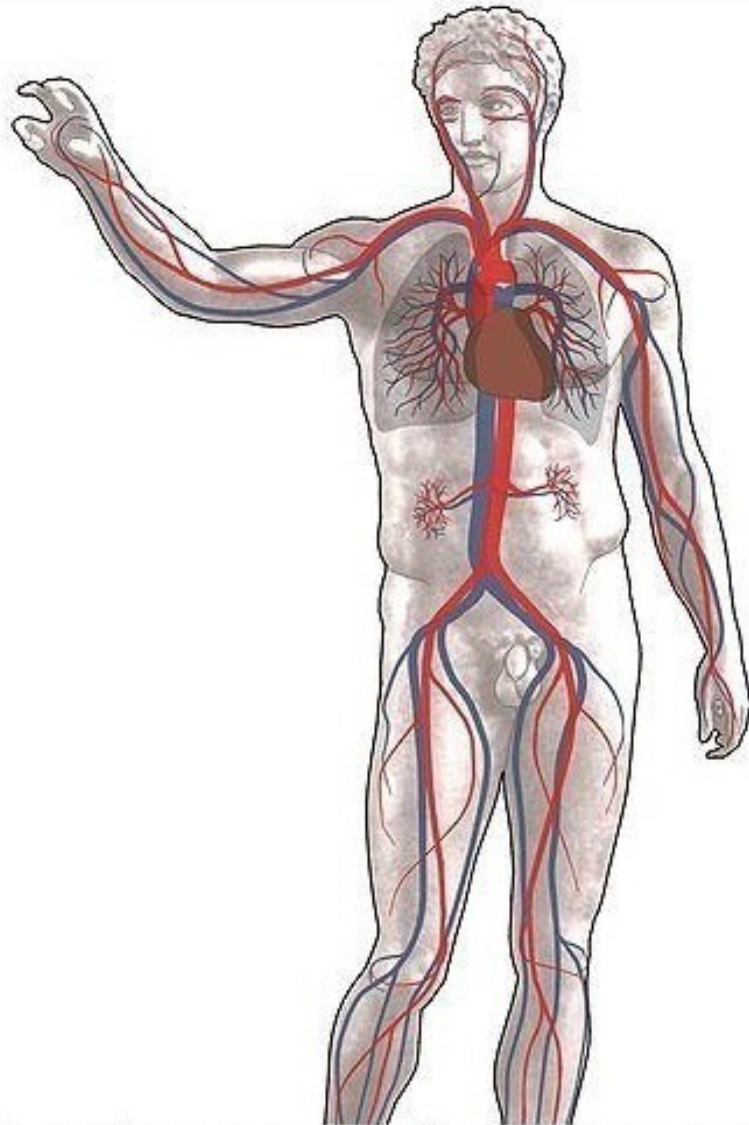
Contre l'envahisseur lui-même, mais aussi contre des cellules autochtones infectées par l'envahisseur.

- Réponse immédiate tuer
- Identifier dégradation enzymatique : profil peptidique
information fractionnée
- Informer présentation de peptide sur membrane
- Ordonner une action sécrétion de cytokines
fractionnement des donneurs d'ordre
- Mobiliser les moyens multiplications, différenciations, sécrétions
- Archiver les informations cellules "mémoires"

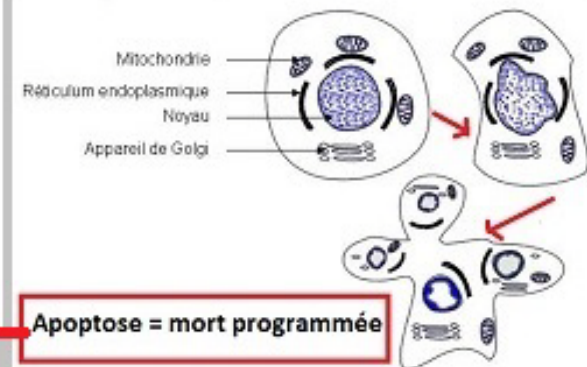
Nombreuses multiplications cellulaires (mitoses)

dans la moelle osseuse





**Dans le sang, nombreuses morts
cellulaires spontanées
(apoptose)**



Regional lymph nodes:

Cervical nodes

Axillary nodes

Inguinal nodes

Entrance of right lymphatic duct into right subclavian vein

Internal jugular vein

Entrance of thoracic duct into left subclavian vein

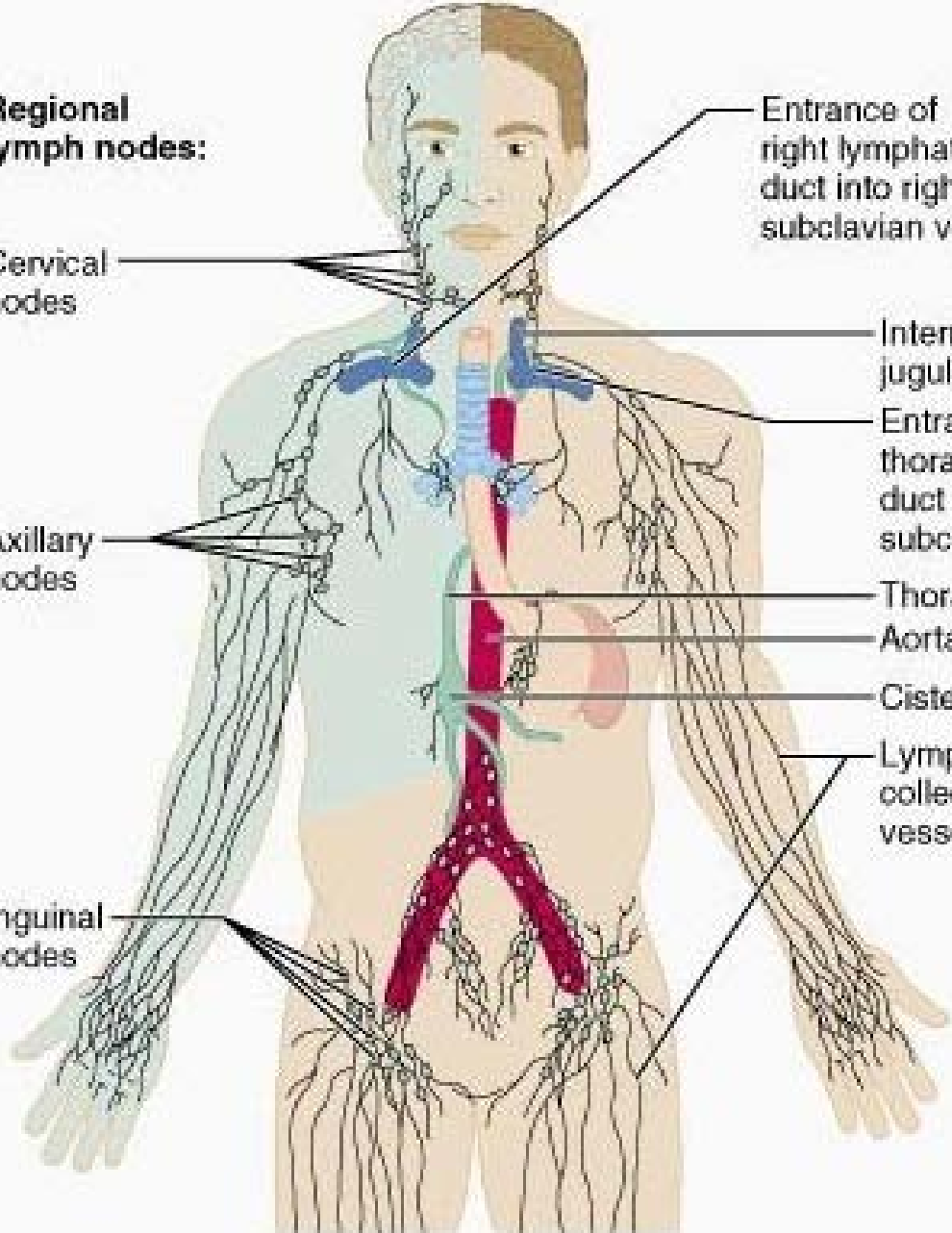
Thoracic duct

Aorta

Cisterna chyli

Lymphatic collecting vessels

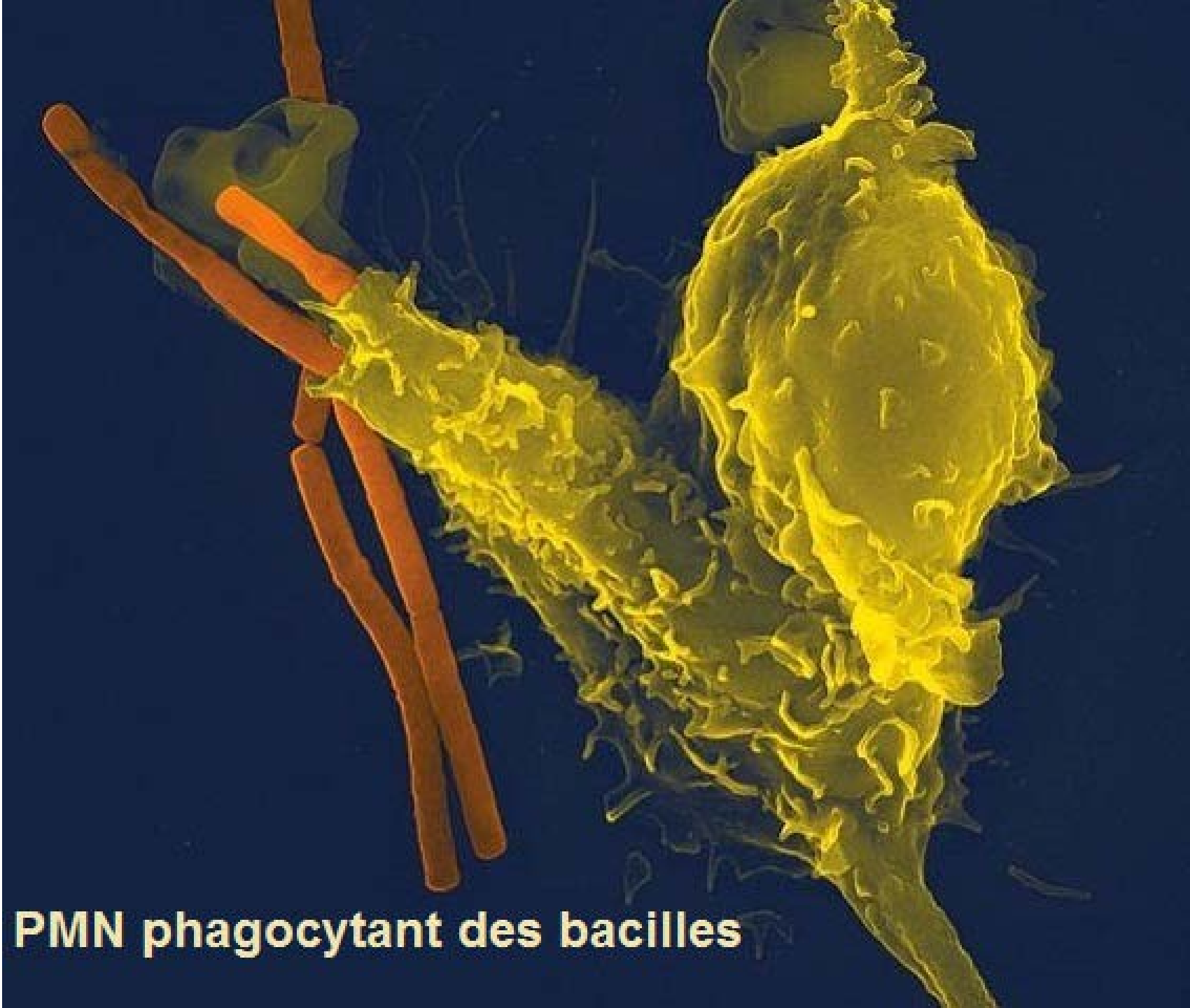
(a)



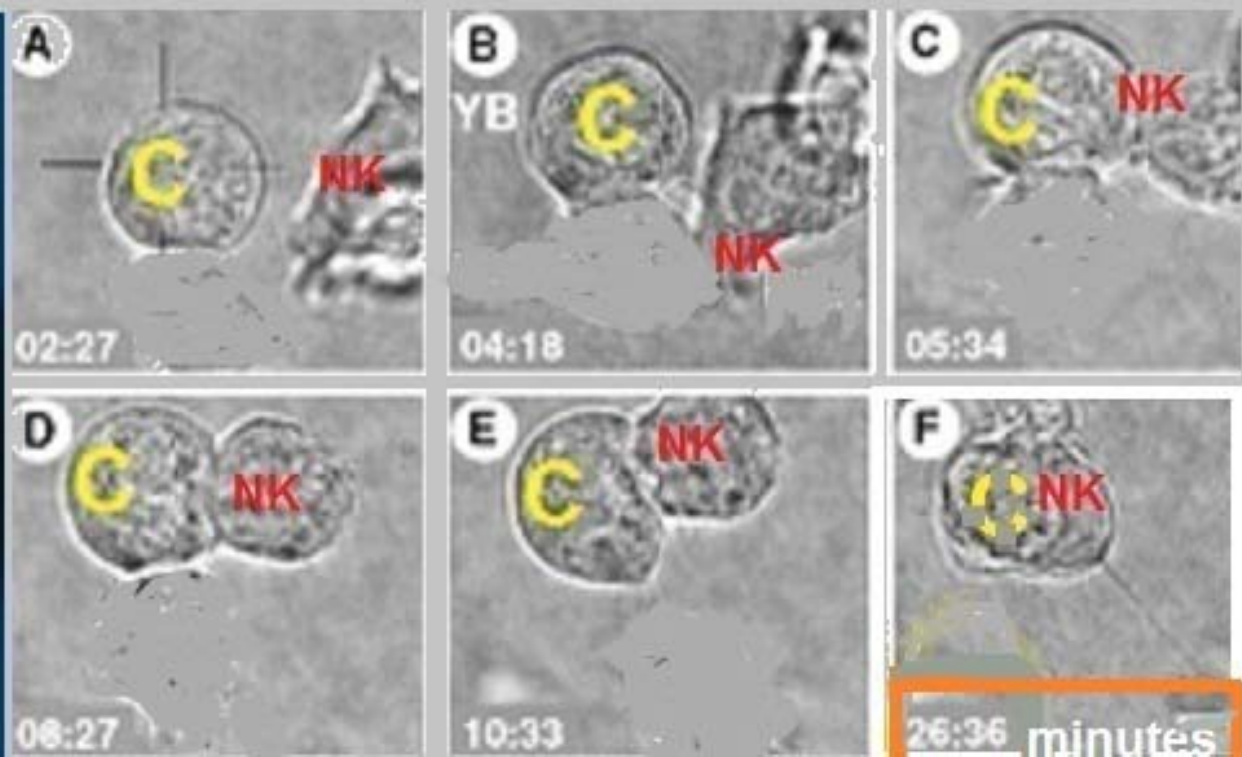
Immunité "Naturelle", NON spécifique

**Un début d'infection est combattu par les PMN
(*Neutrophiles*) : phagocytose + digestion.**

**Les cellules NK (*Natural Killer*) tuent toute cellule
"suspecte" circulant dans l'organisme.**



PMN phagocytant des bacilles

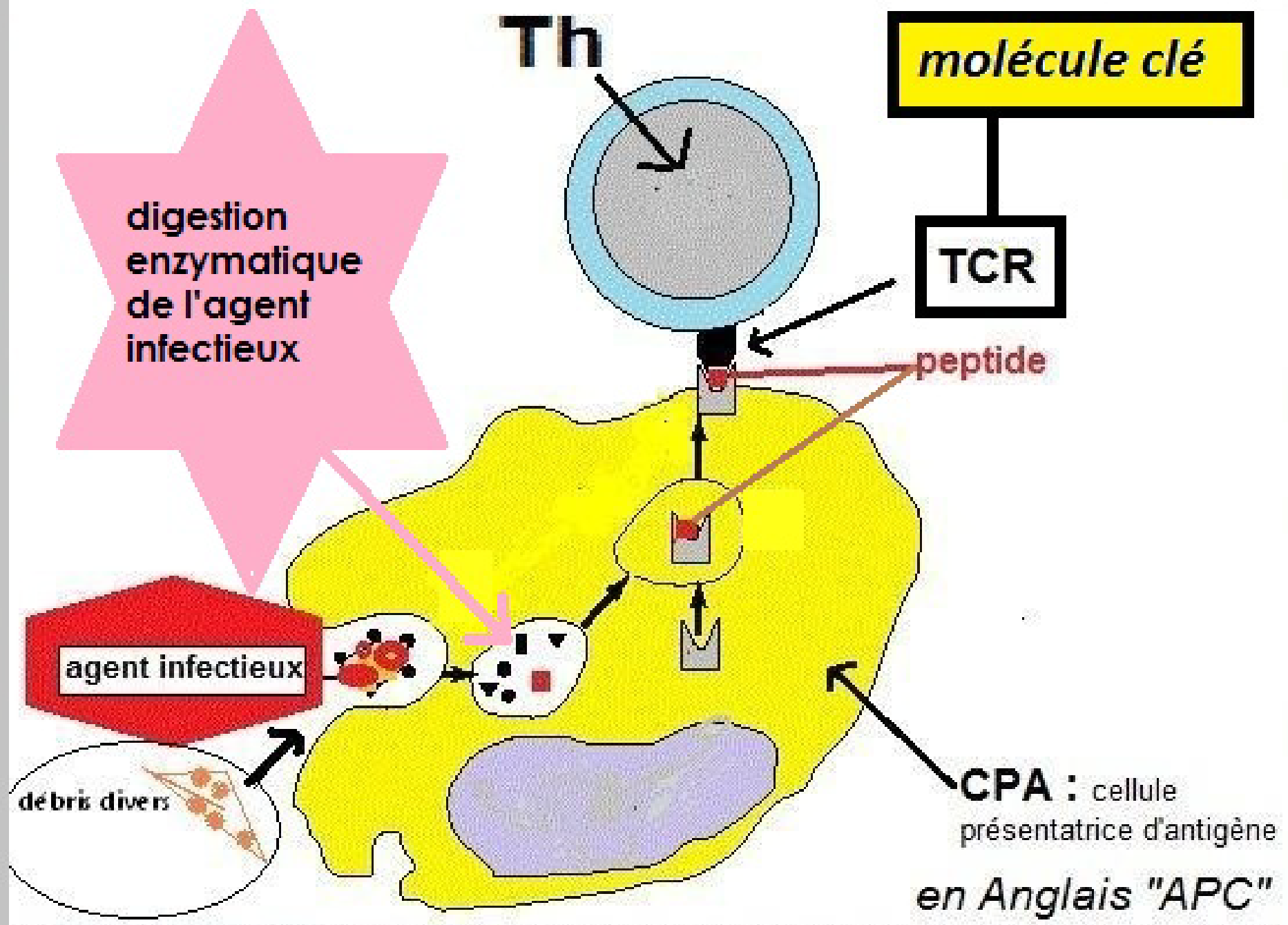


Immunité "adaptative", spécifique

ATTAQUES PAR DES ORGANISMES ETRANGERS, CANCER

Le système immunitaire est activé, il comporte deux composantes principales : les cellules cytotoxiques, et les anticorps.

L'information spécifique, la "prise de décision" et la mémoire sont dépendants principalement du thymus



Th

molécule clé

TCR

digestion enzymatique de l'agent infectieux

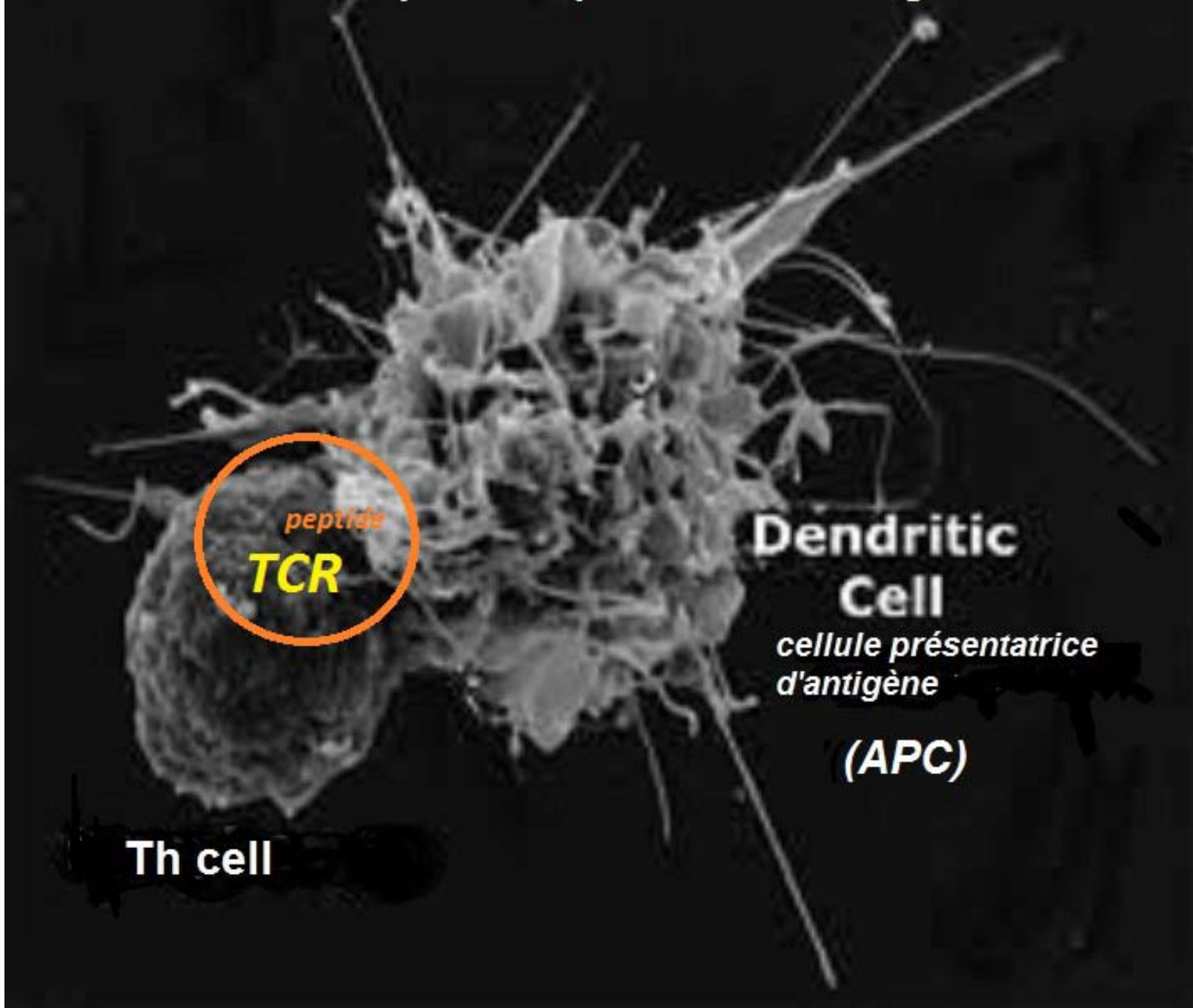
agent infectieux

débris divers

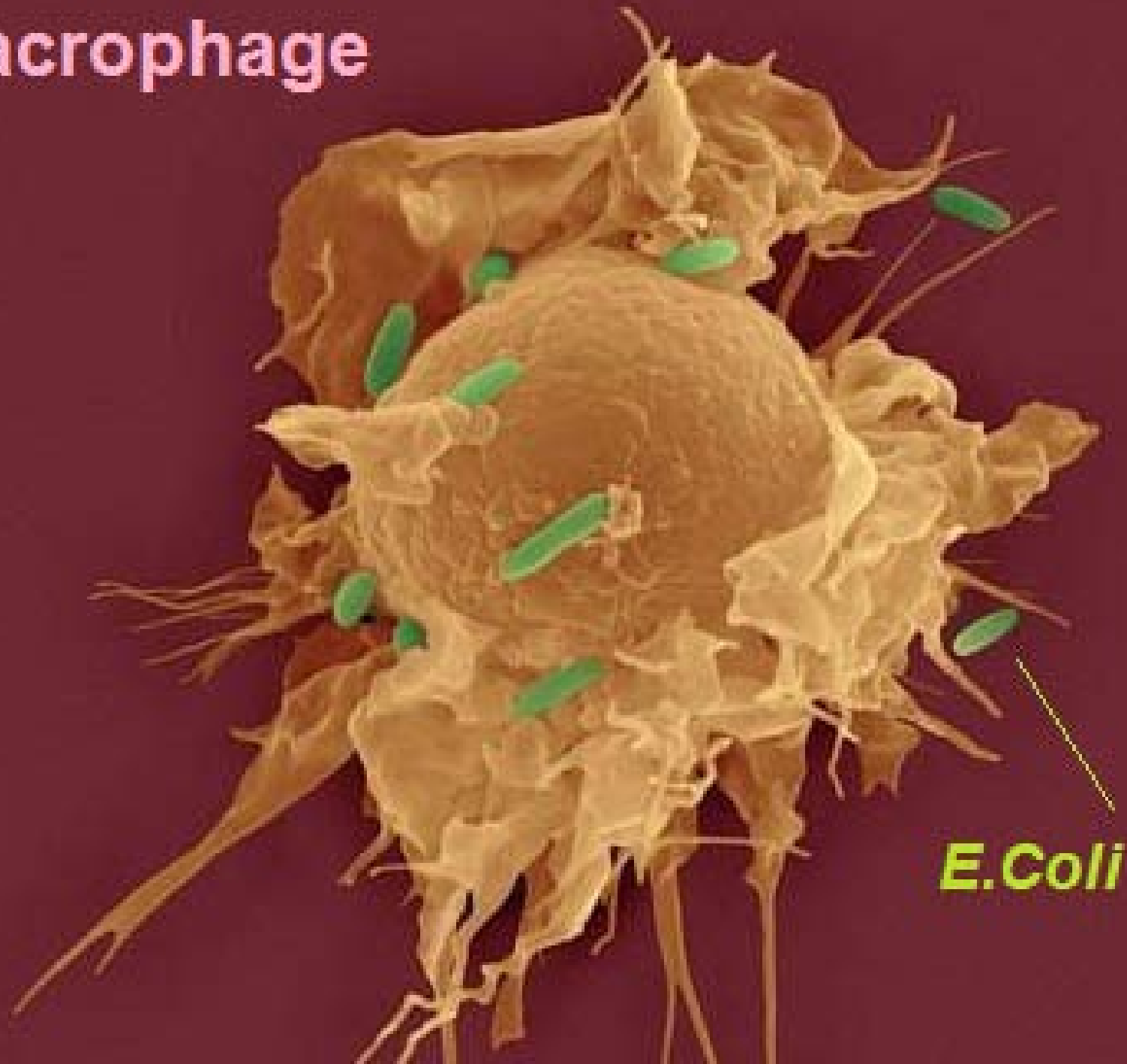
peptide

CPA : cellule présentatrice d'antigène
en Anglais "APC"

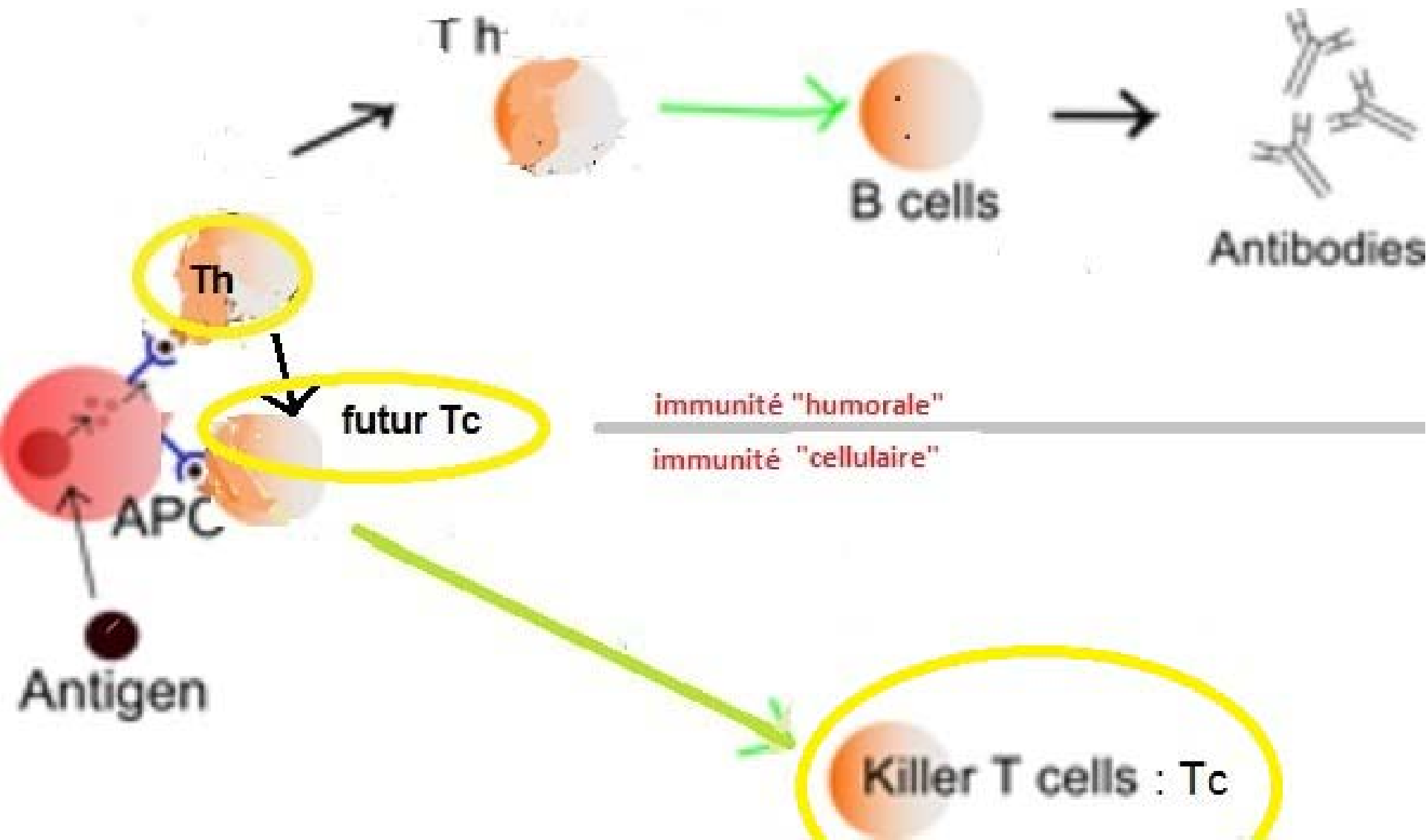
Une cellule dendritique vient présenter un antigène à une Th



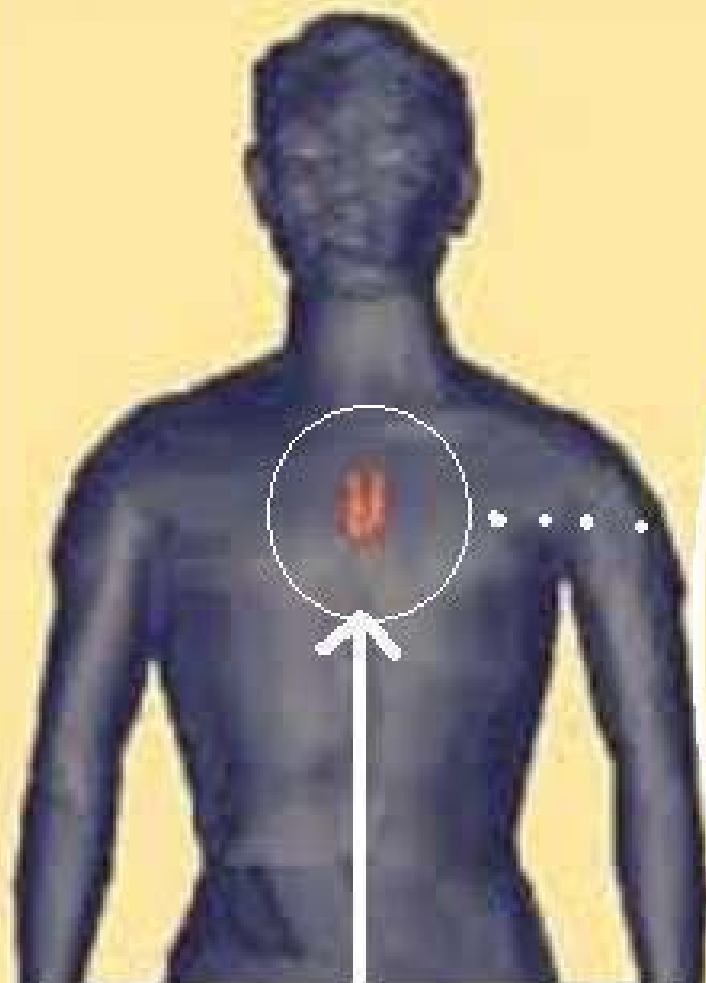
macrophage



E.Coli

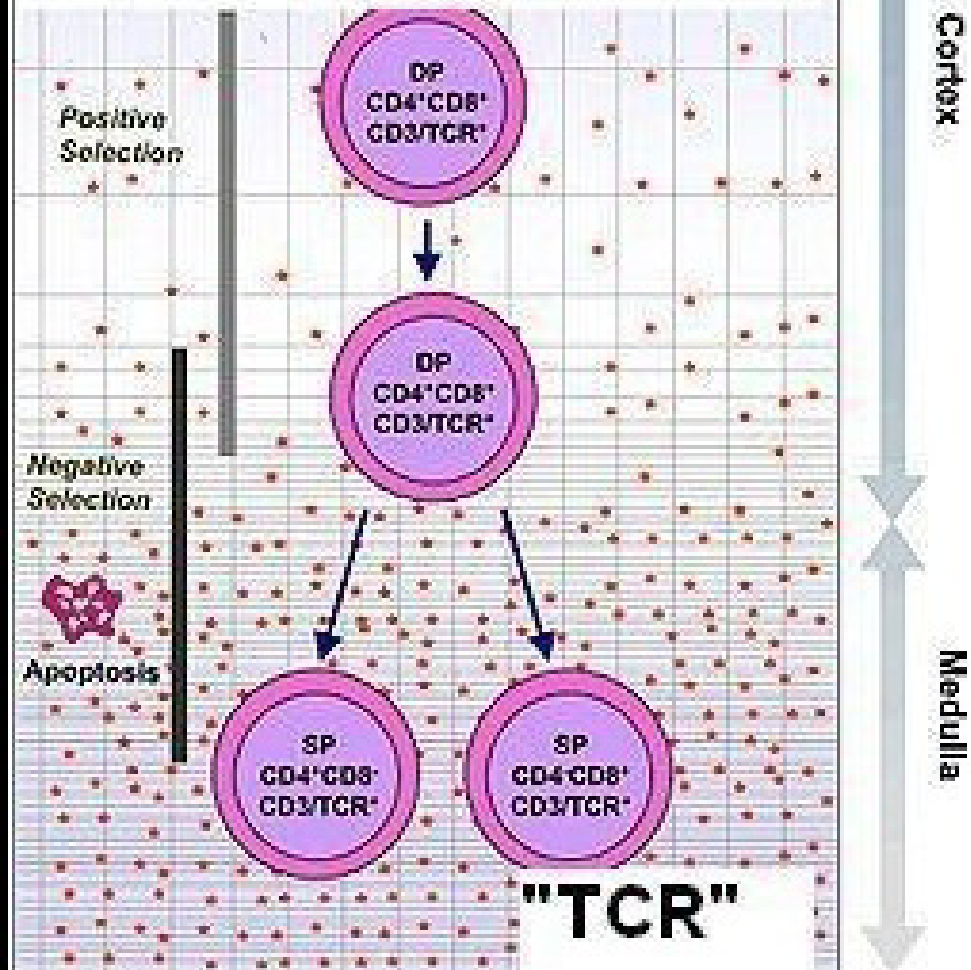


the thymus gland

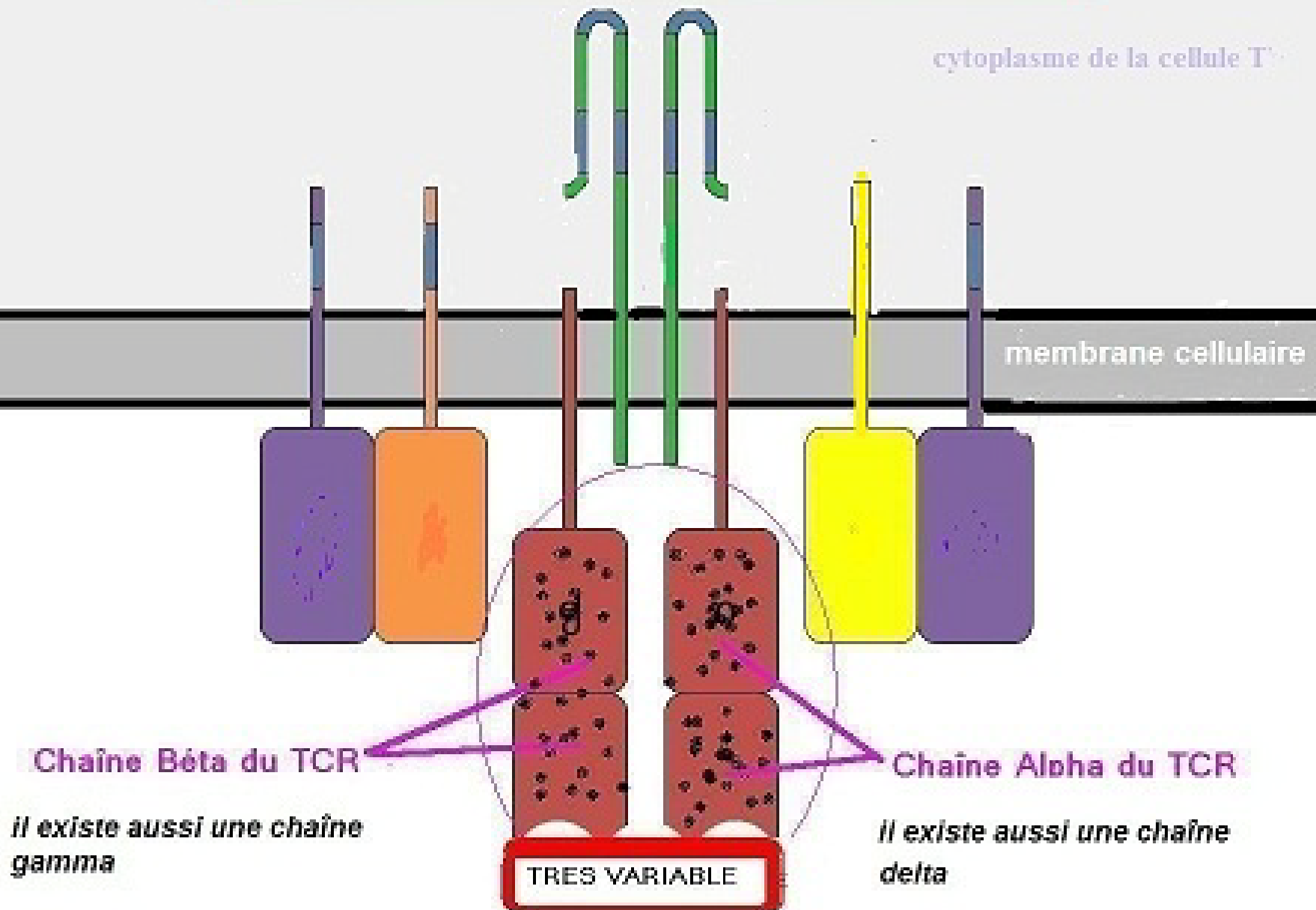


Le thymus. l'"école"
des cellules Th et Tc

Sélections dans le thymus de "Cellules T" (*T Cells*)



Le récepteur des cellules T, désigné par "TCR" (*T Cell Receptor*).



GOD (Generation Of Diversity) is Great !

- Mutations nombreuses sur certaines sections "variables"
- Lectures décalées du cadre codant

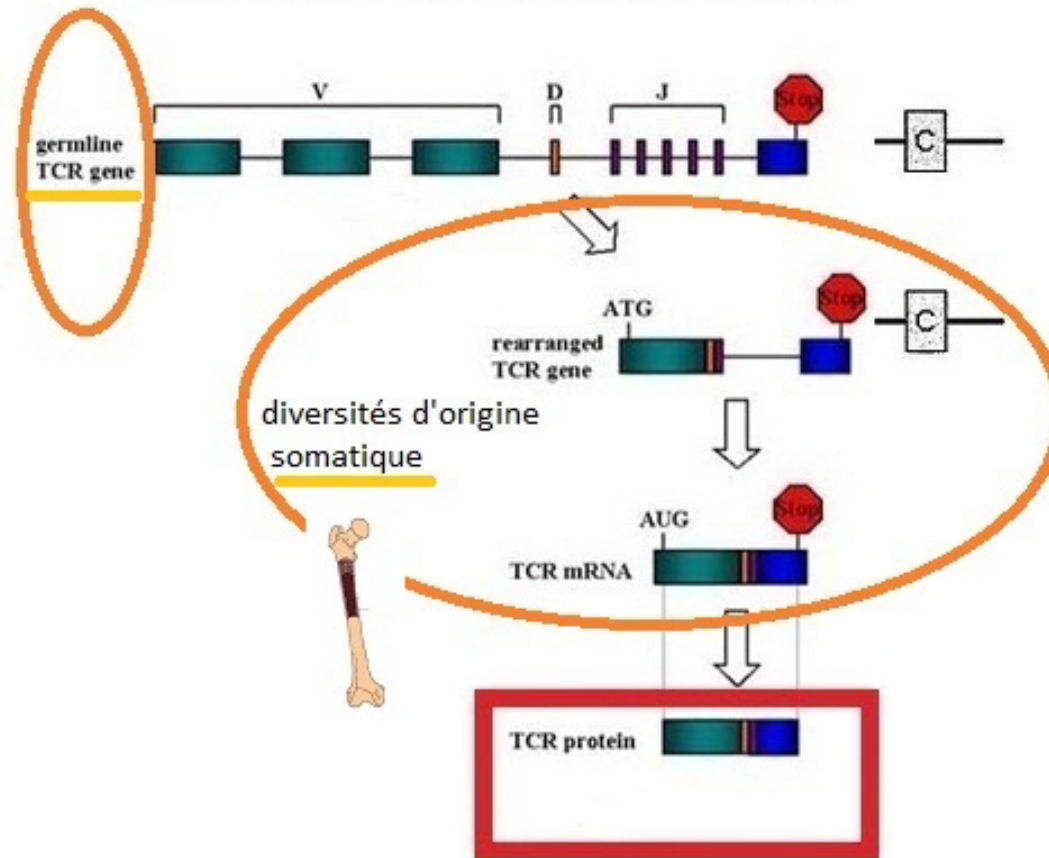
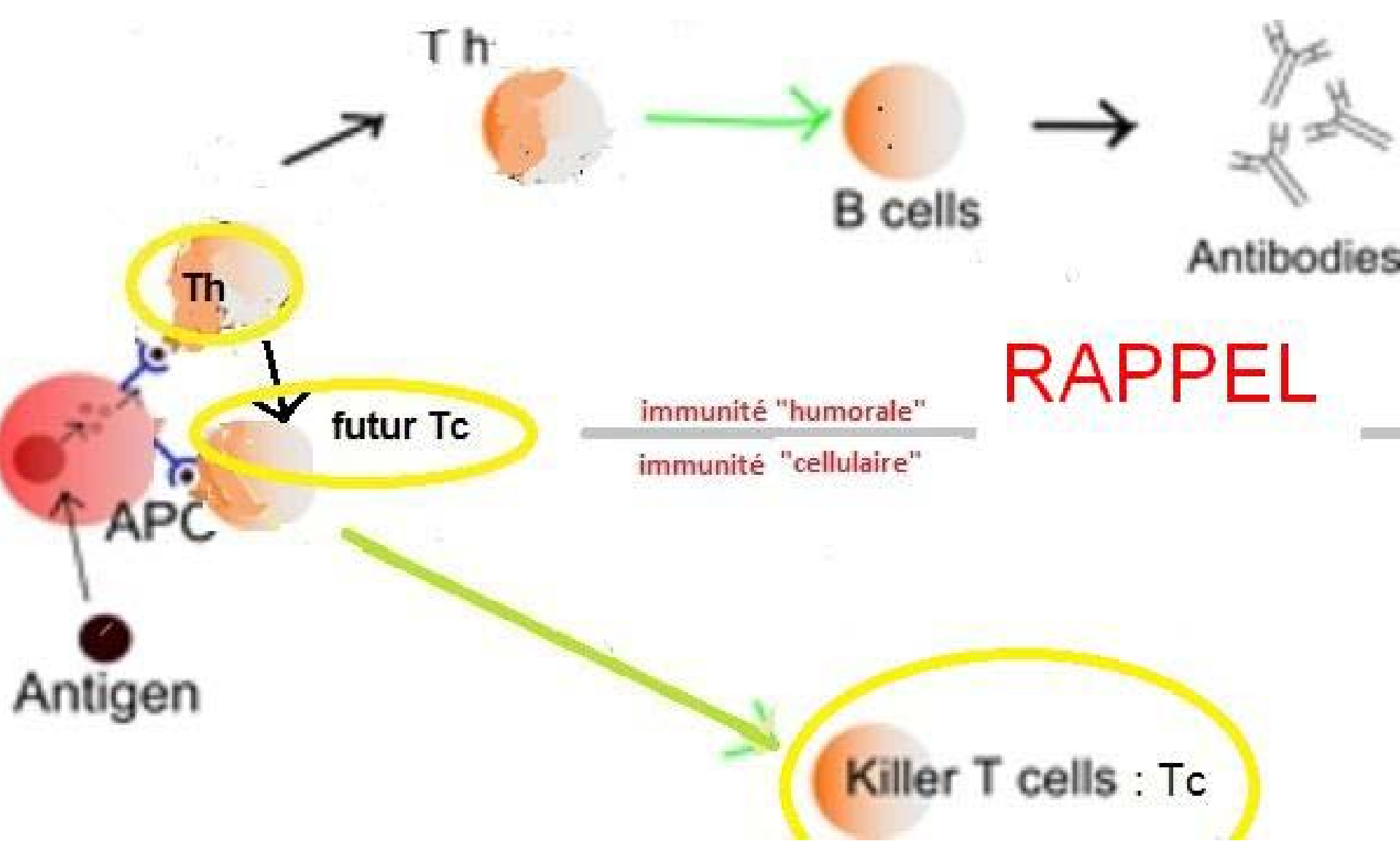


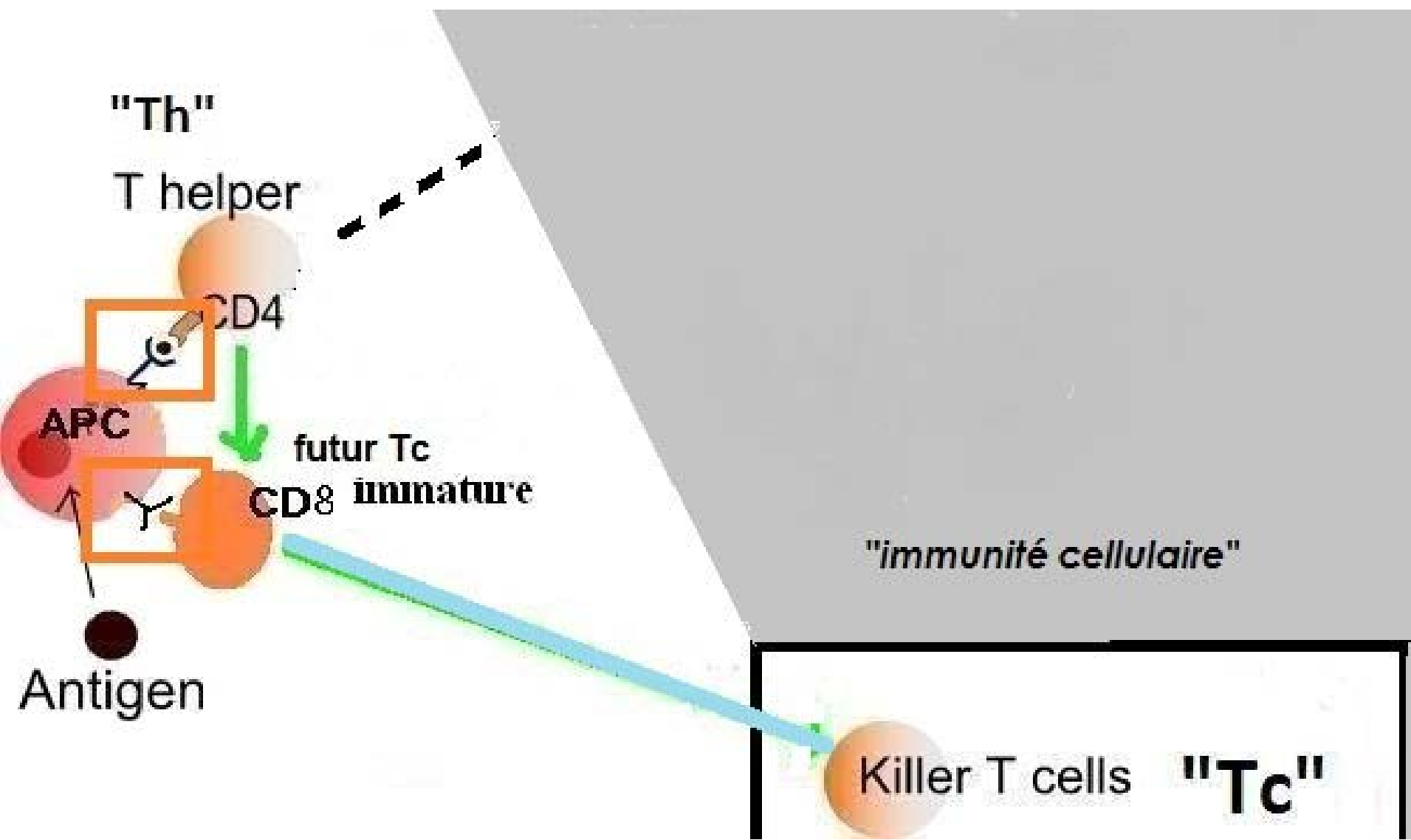
Table 7-1. Contributions of Different Mechanisms to the Generation of Diversity in TCR Genes

Mechanism	TCR $\alpha\beta$		TCR $\gamma\delta$	
	α	β	γ	δ
Variable (V) segments	45	50	5	2
Diversity (D) segments	0	2	0	3
D segments read in all three reading frames	-	Often	--	Often
N region diversification	V-J	V-D, D-J	V-J	V-D1, D1-D2, D1-J
Joining (J) segments	55	12	5	4
Total potential repertoire with junctional diversity	$\sim 10^{16}$		$\sim 10^{18}$	

On estime que chaque individu possède $\sim 10^7$ différents TCR



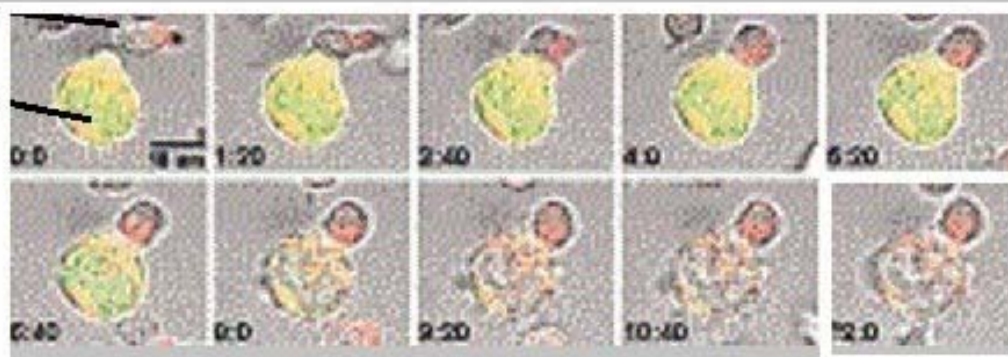
RAPPEL



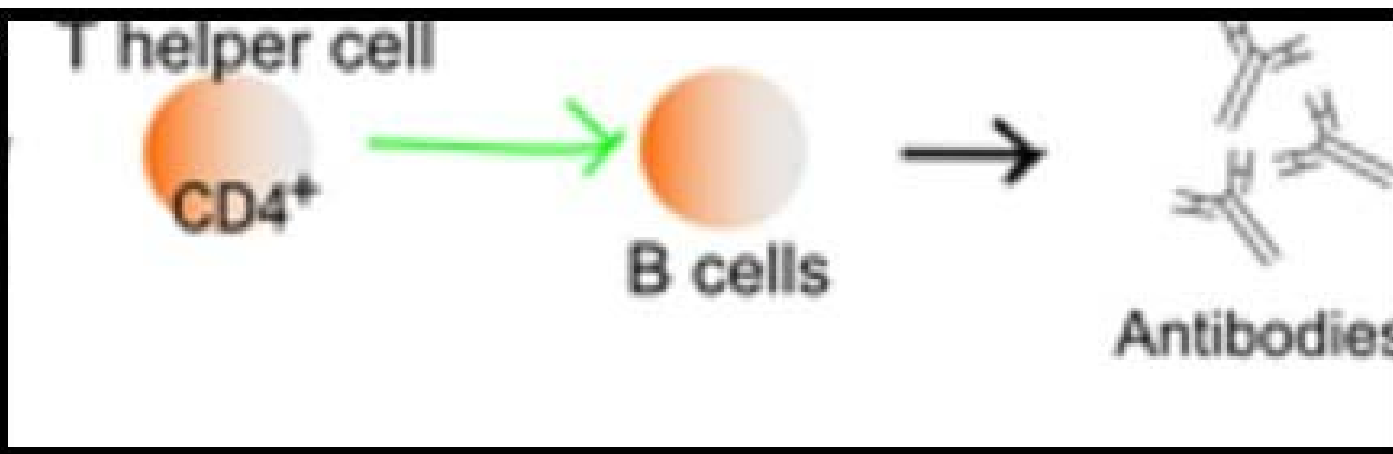
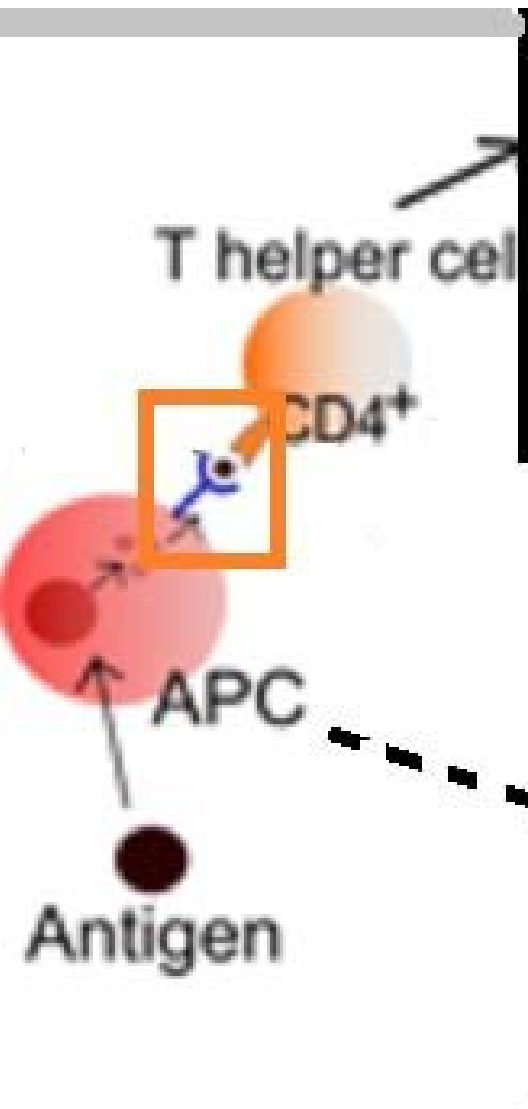
cellule cible = cellule infectée, ou tumorale



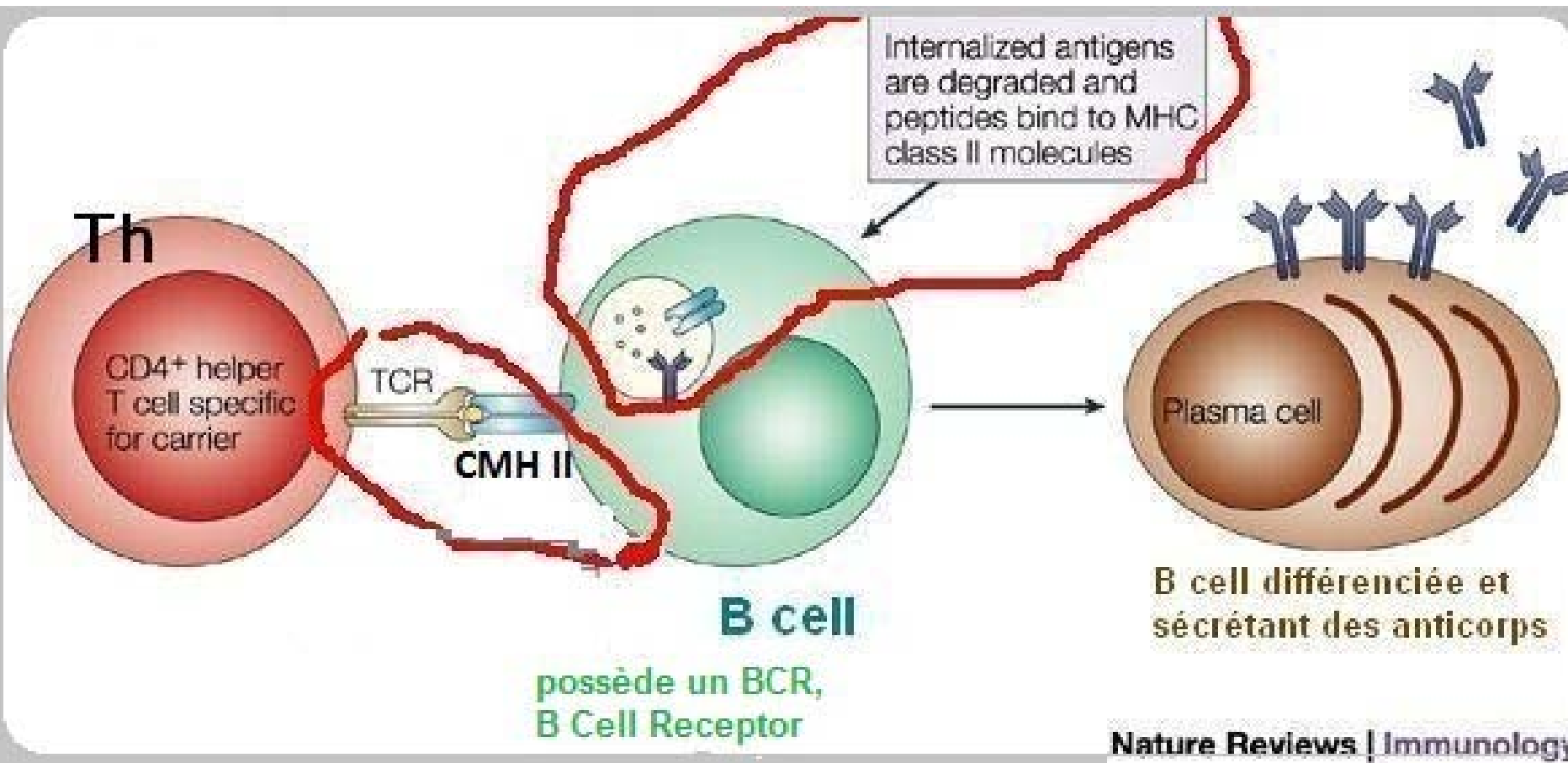
Tc
Cible

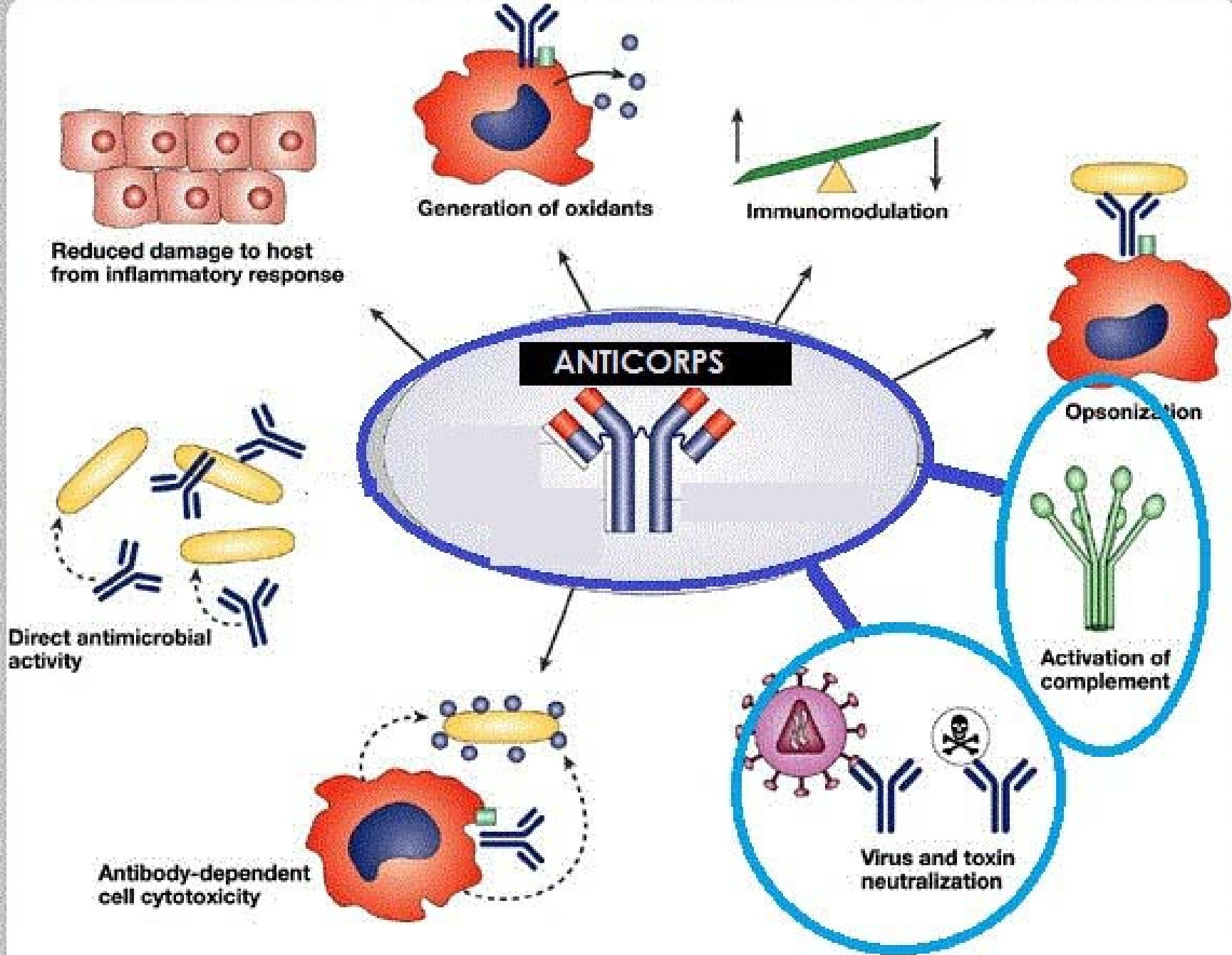


12 minutes

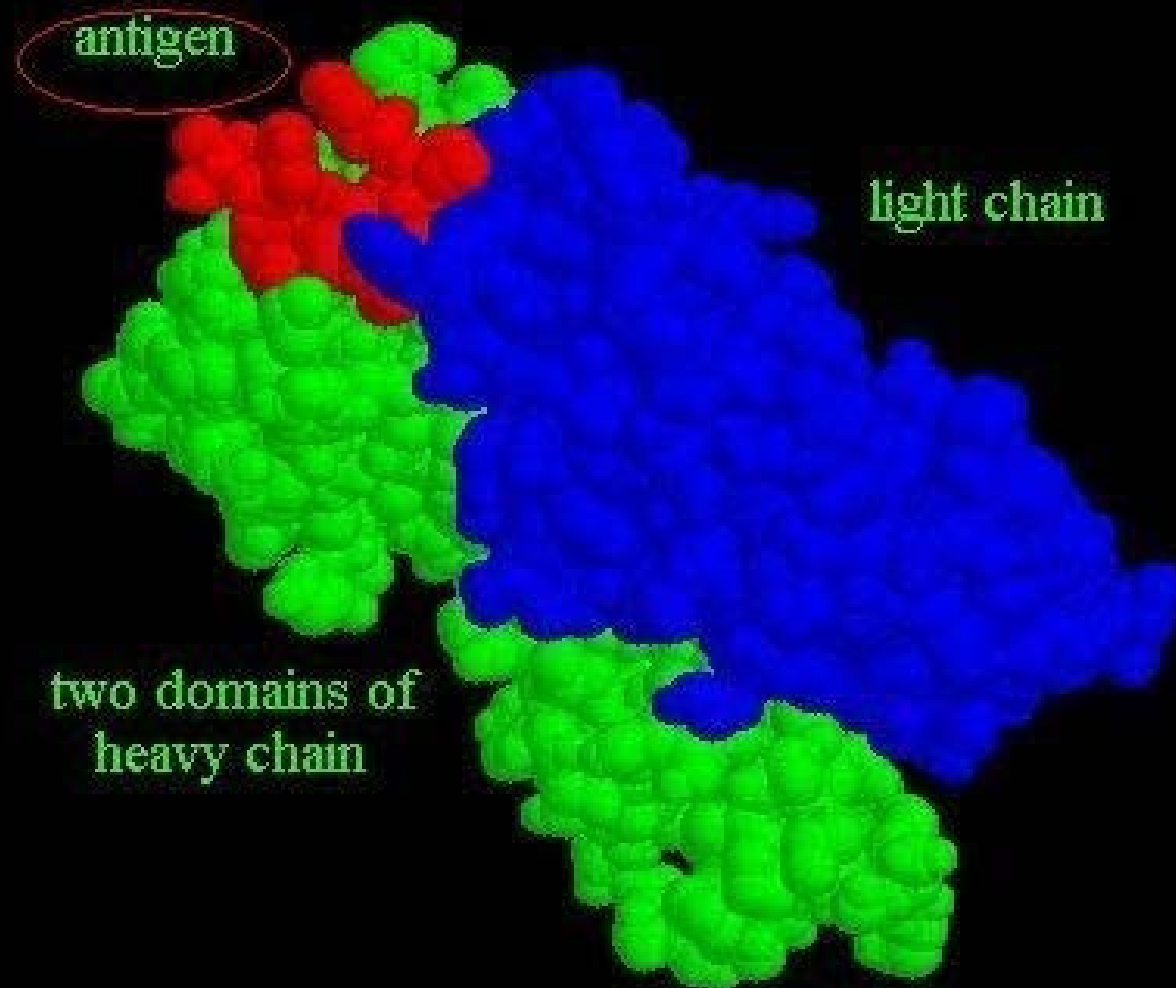


"immunité humorale"





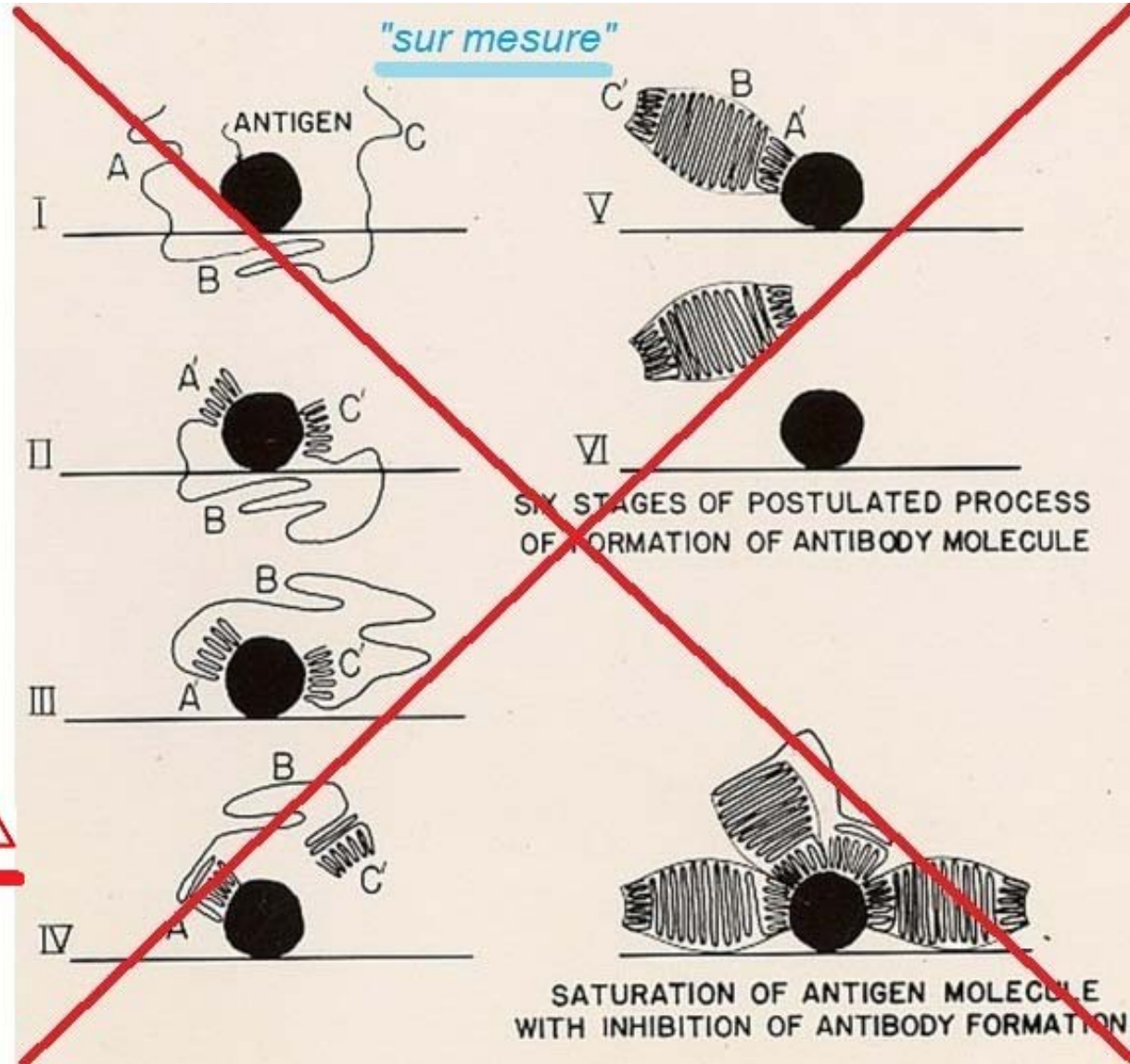
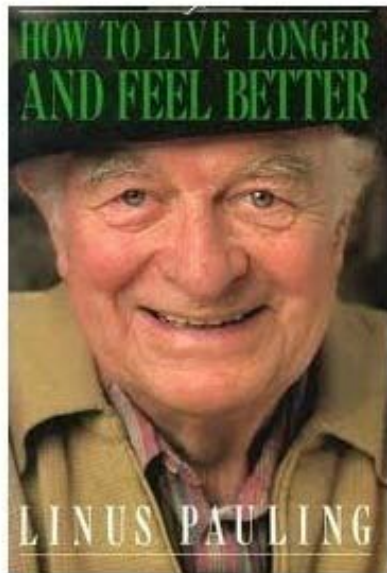
peptide *(dans beaucoup de cas)*



anticorps, ou "immunoglobuline" (Ig)

Théorie de Pauling concernant la formation des anticorps

1940



ERREUR ⚠

L'anticorps pré-existant doit s'adapter à la stéréochimie de l'antigène: système "prêt à porter"

Il existe une très grande variété d'anticorps pré-existants, "Thanks GOD"

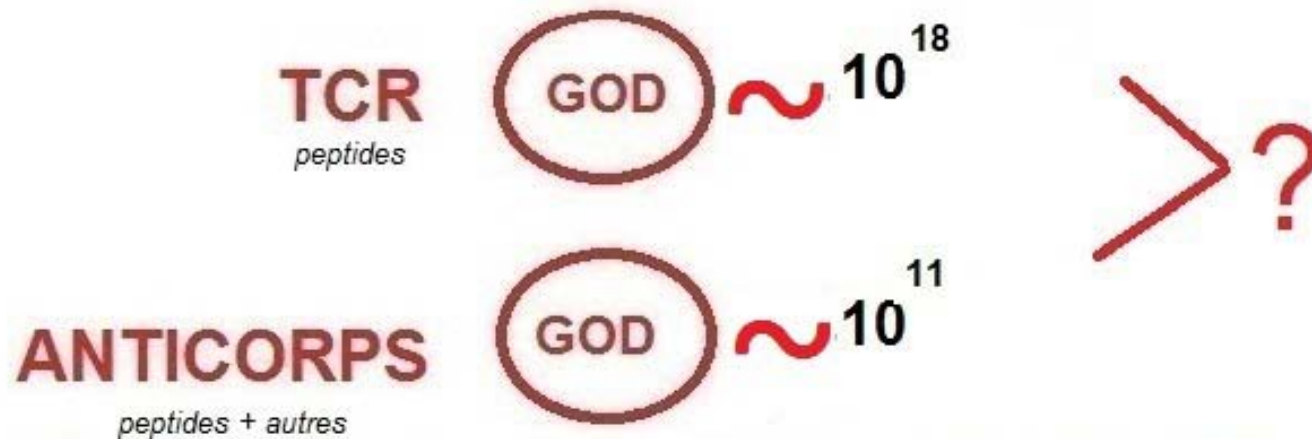
Table 7-1. Contributions of Different Mechanisms to the Generation of Diversity in Ig Genes

Mechanism	Immunoglobulin	
	Heavy chain	κ
Variable (V) segments	45	35
Diversity (D) segments	23	0
D segments read in all three reading frames	Rare	--
N region diversification	V-D, D-J	None
Joining (J) segments	6	5
Total potential repertoire with junctional diversity	-10 ¹¹	

On estime que chaque individu possède $\sim 10^7$ d'anticorps différents

Questions existentielles ?...ou saugrenues ?

- **Combien existe-t-il d'antigènes en tout ?**
- **La comparaison suivante a-t-elle une signification ?**



les chiffres donnés sont des estimations, donc discutables

Antigénicité croisée

anticorps



GLIADIN

Complete binding
of antigen to
antibody

anticorps



CASEIN

Partial binding
of antigenic
determinants
(Cross-Reactive)



Organisme "naïf"



~



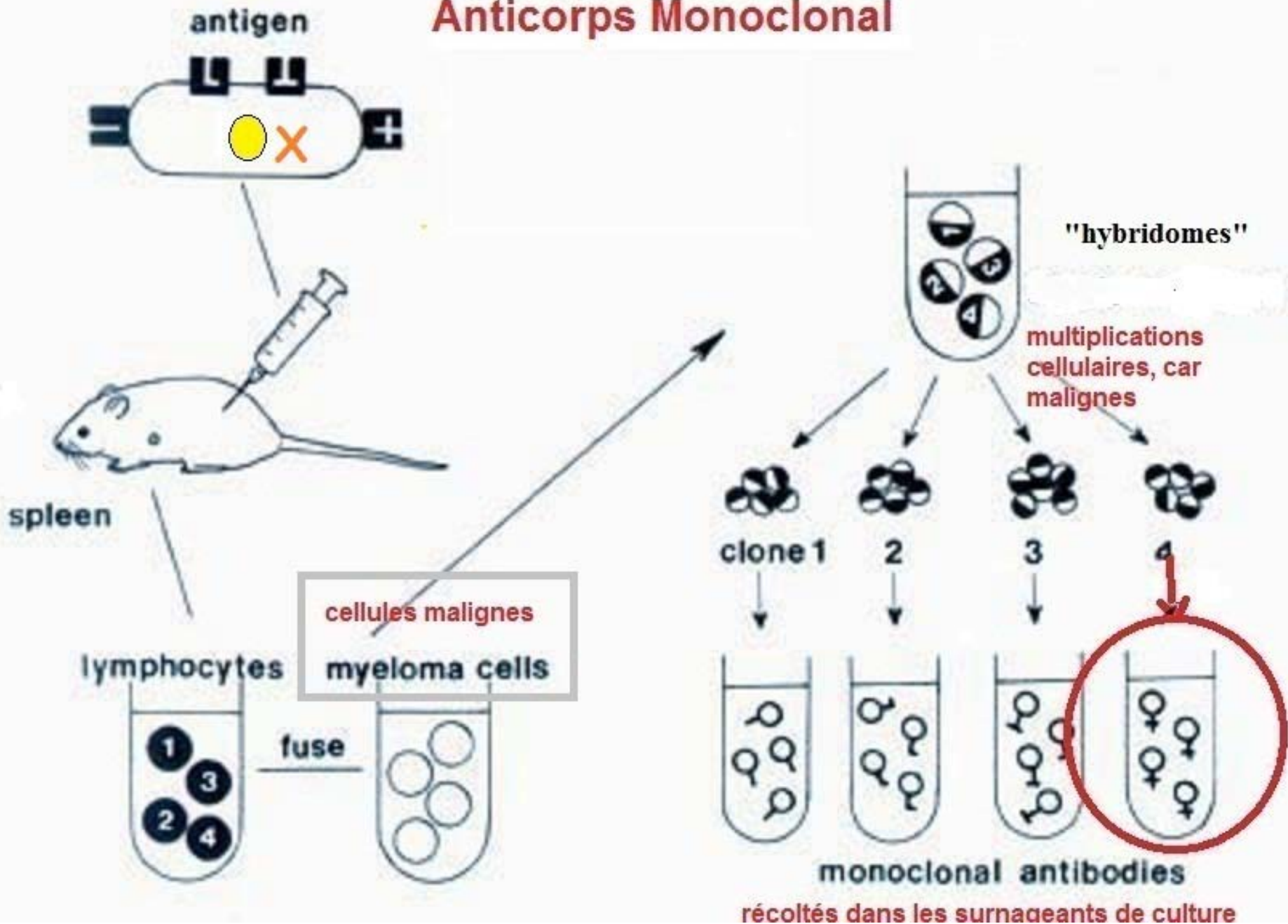
 **antigène**
infection
ou vaccination

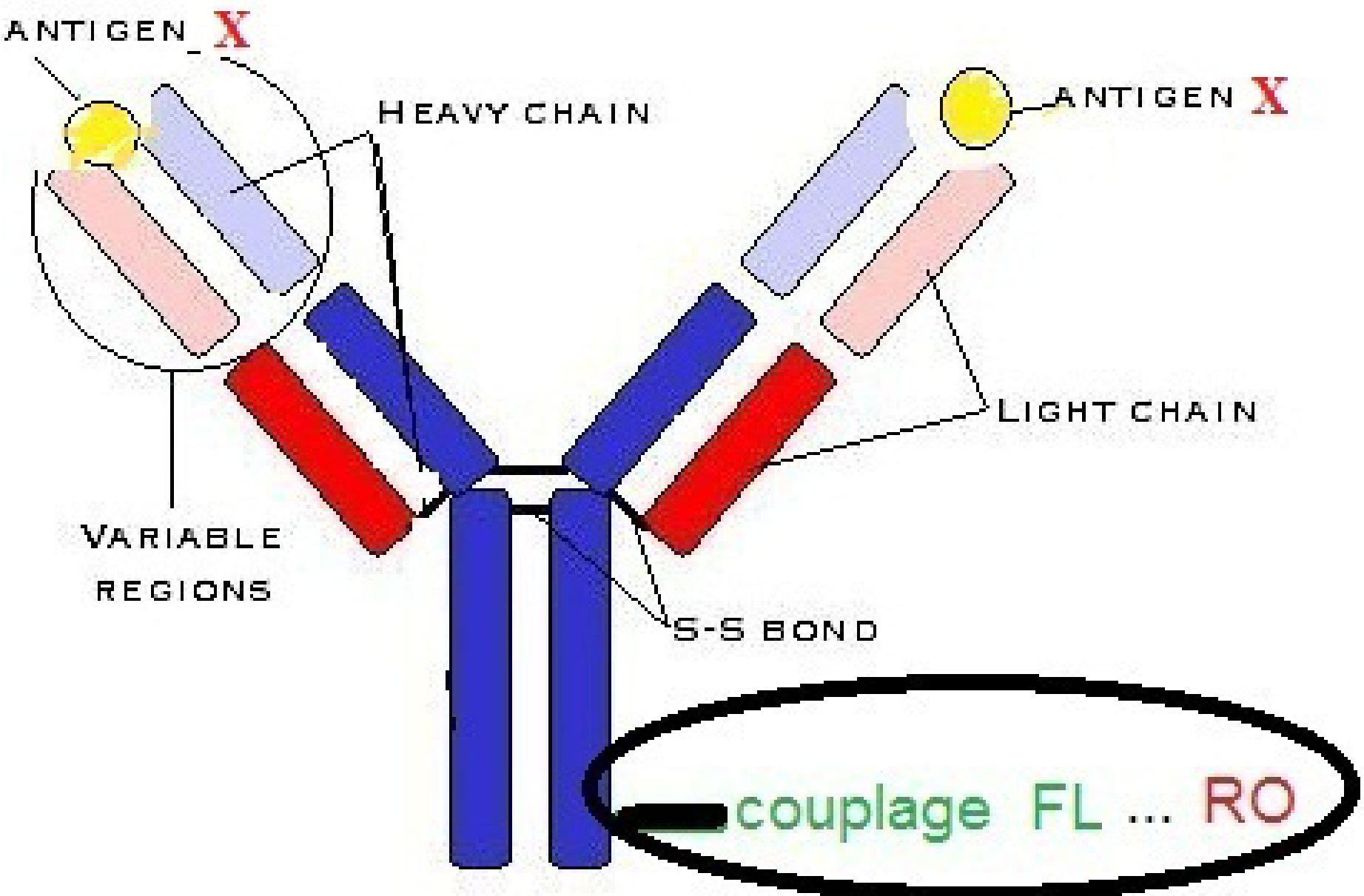
Organisme "prévenu"
vacciné, ou "survivant"



 **antigène**
infection

Anticorps Monoclonal

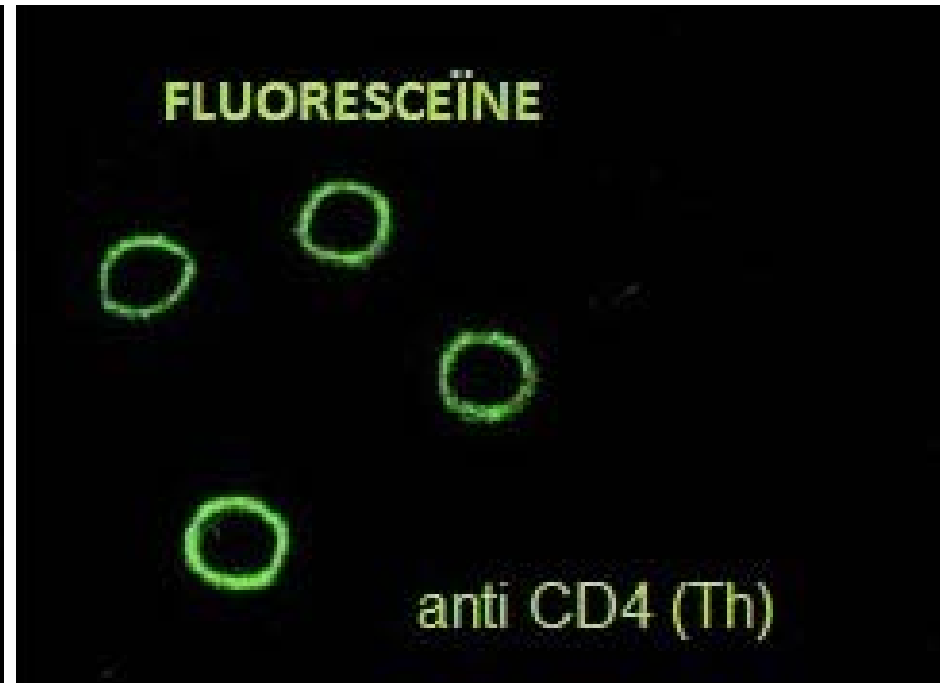
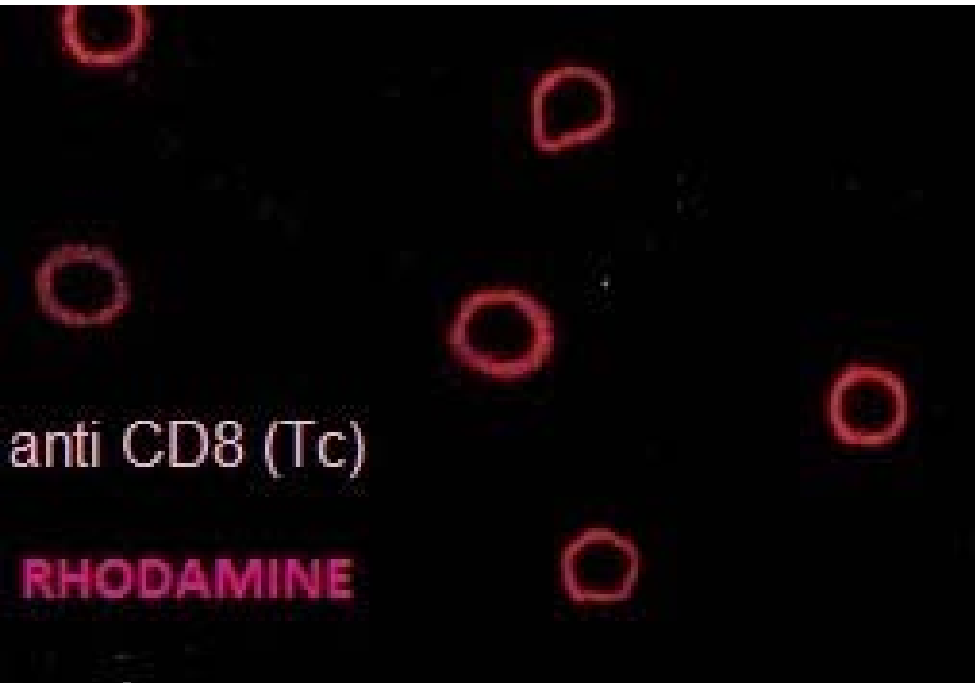


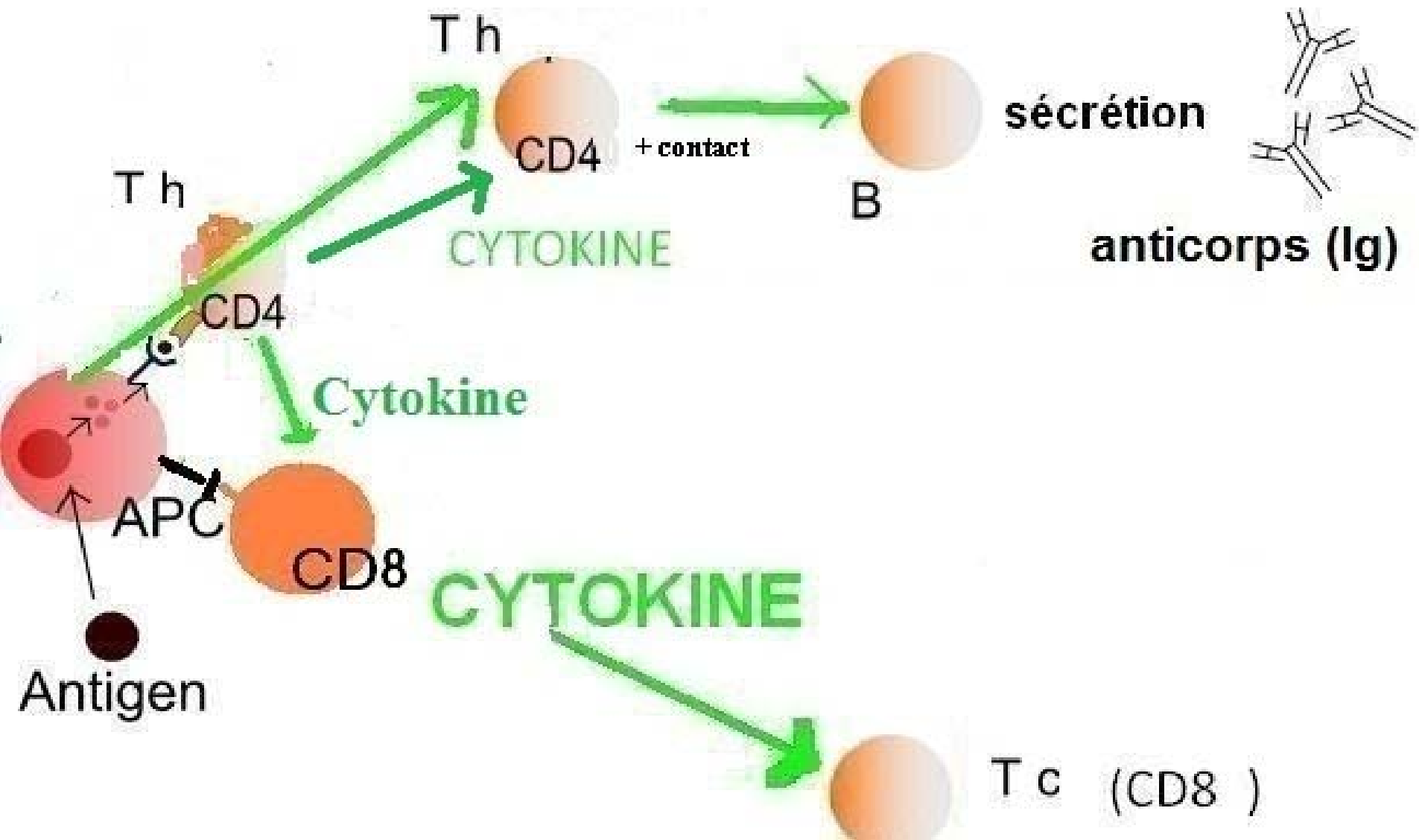


A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense population of spherical lymphocytes. The cells exhibit a characteristic bumpy, irregular surface texture. The background is dark, highlighting the three-dimensional structure of the cells.

Lymphocytes

???

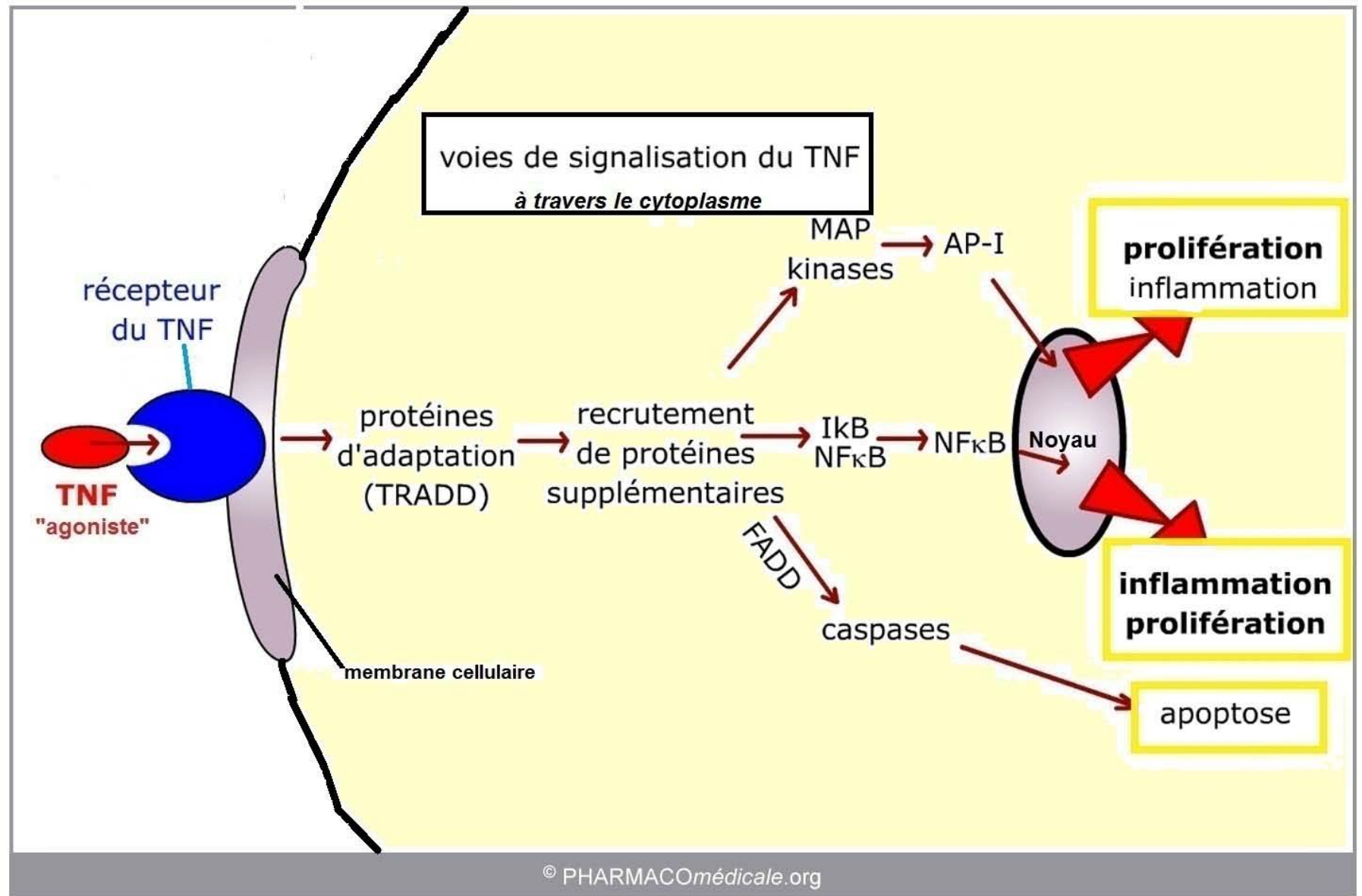


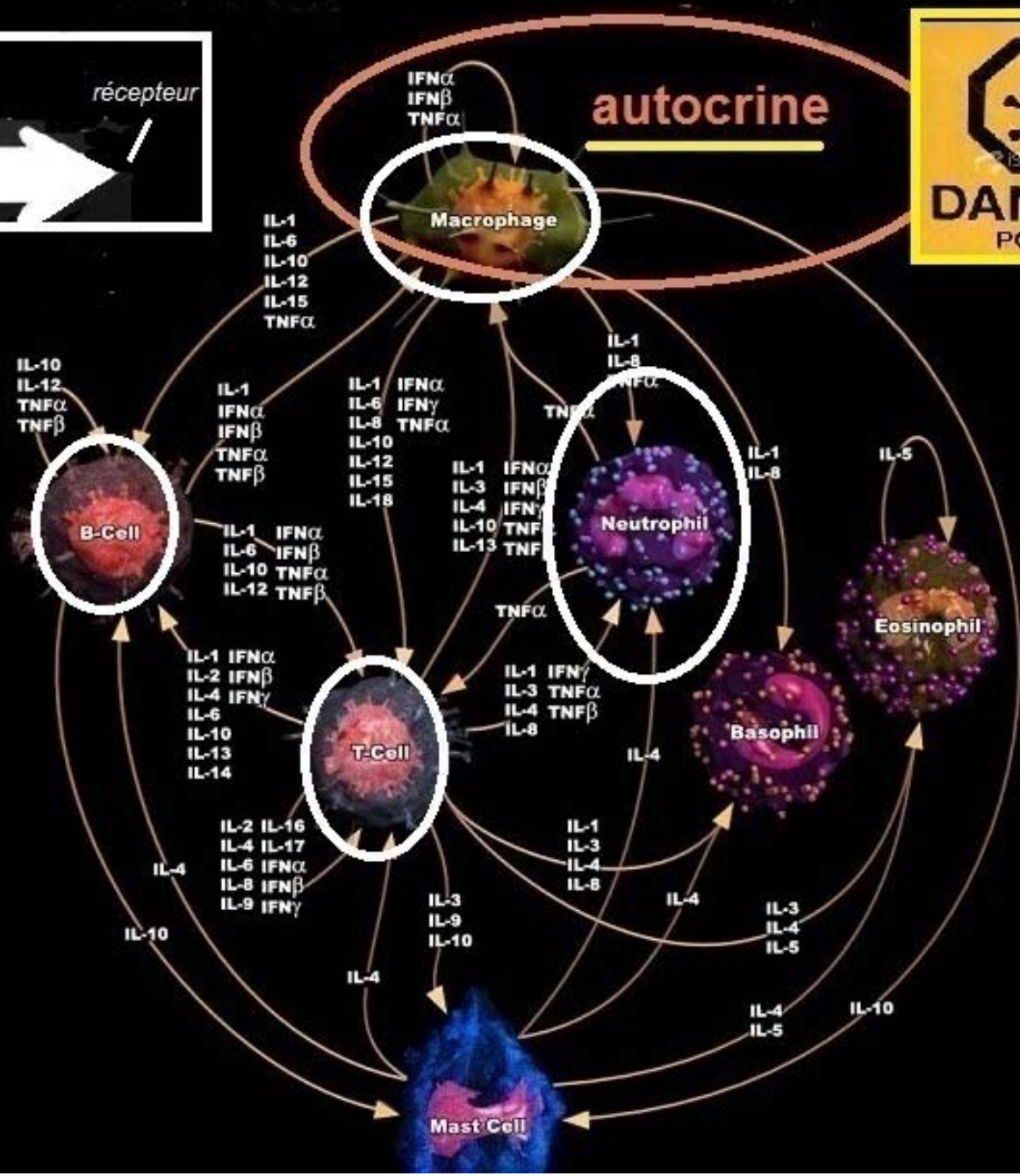


Question : Quelles sortes d'instructions les cellules de l'immunité peuvent-elles s'échanger au moyen de cytokines?

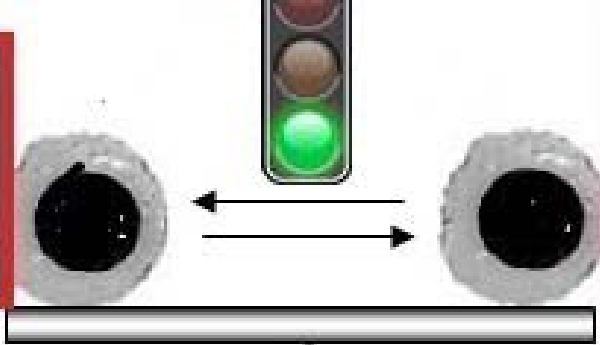
Réponse :

- **Migrations (franchissement de membranes)**
- **Secrétions (anticorps, autres cytokines, autres médiateurs)**
- **Modulation de l'expression de protéines sur la membrane**
- **Capacité de détruire, par contact, une autre cellule (apoptose)**
- **Multiplication cellulaire.**
- **STOP à la multiplication cellulaire**
- **Différenciation**
- **Suicide (apoptose)**



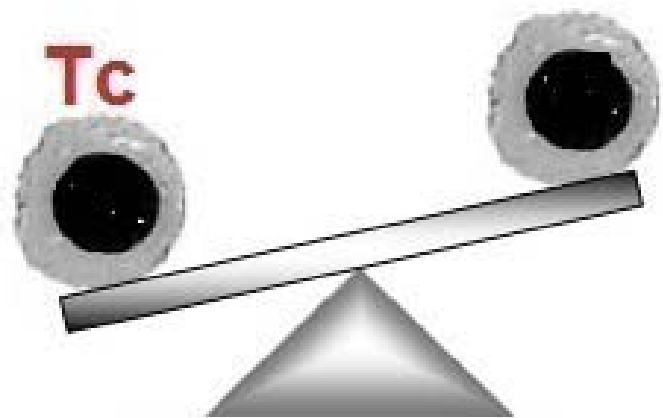
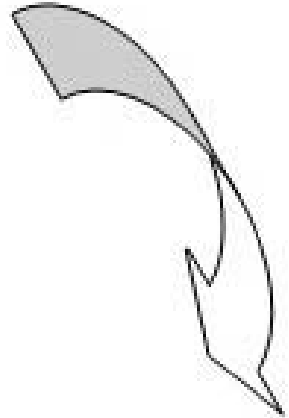
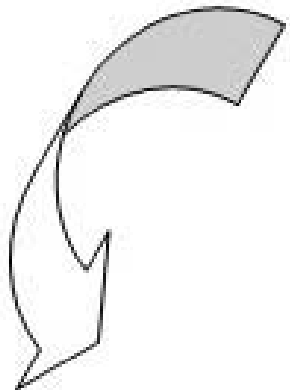


Tc
"immunité cellulaire"



**anticorps
Ig**
"immunité humorale"

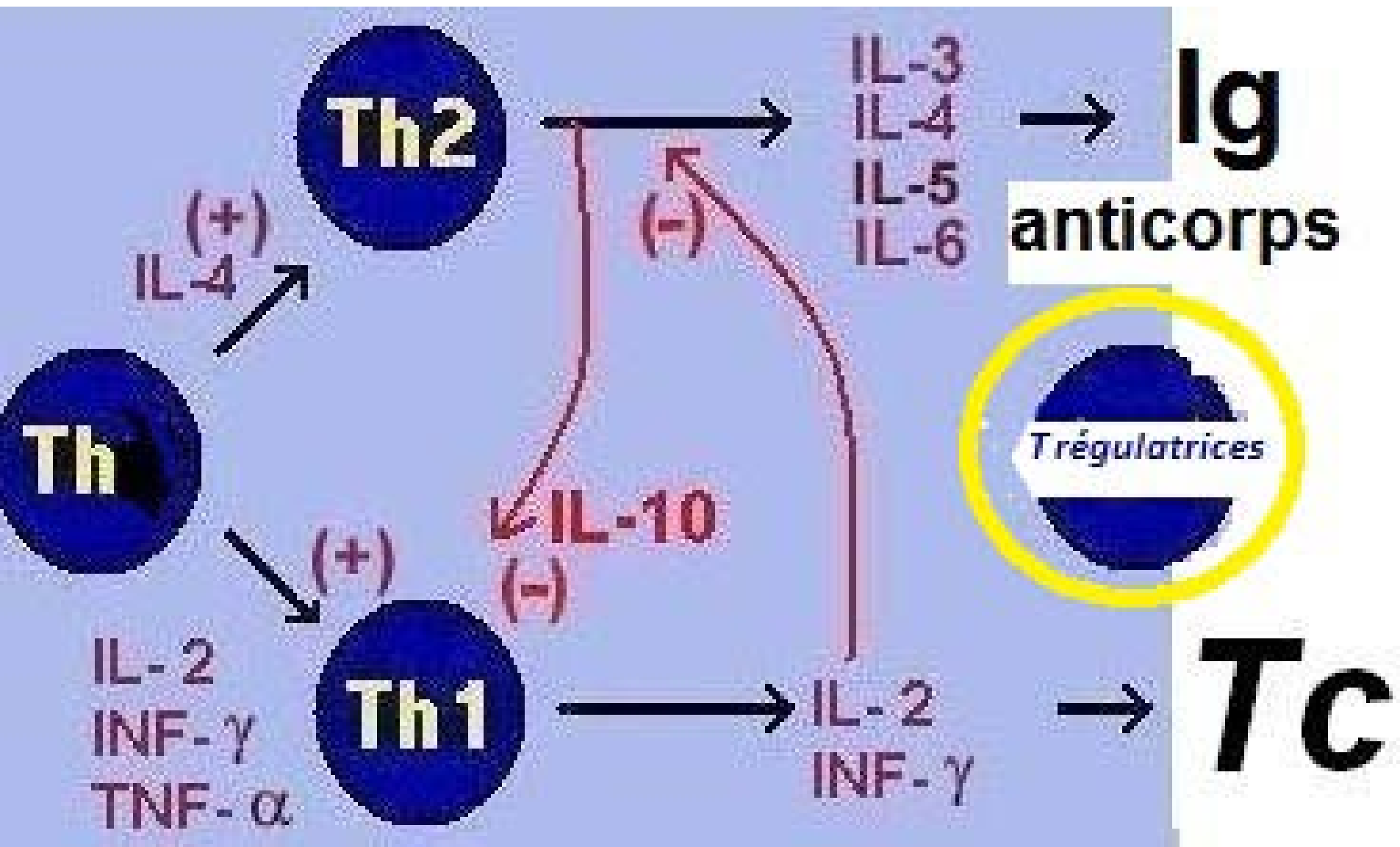
HOMEOSTASE
par des cytokines



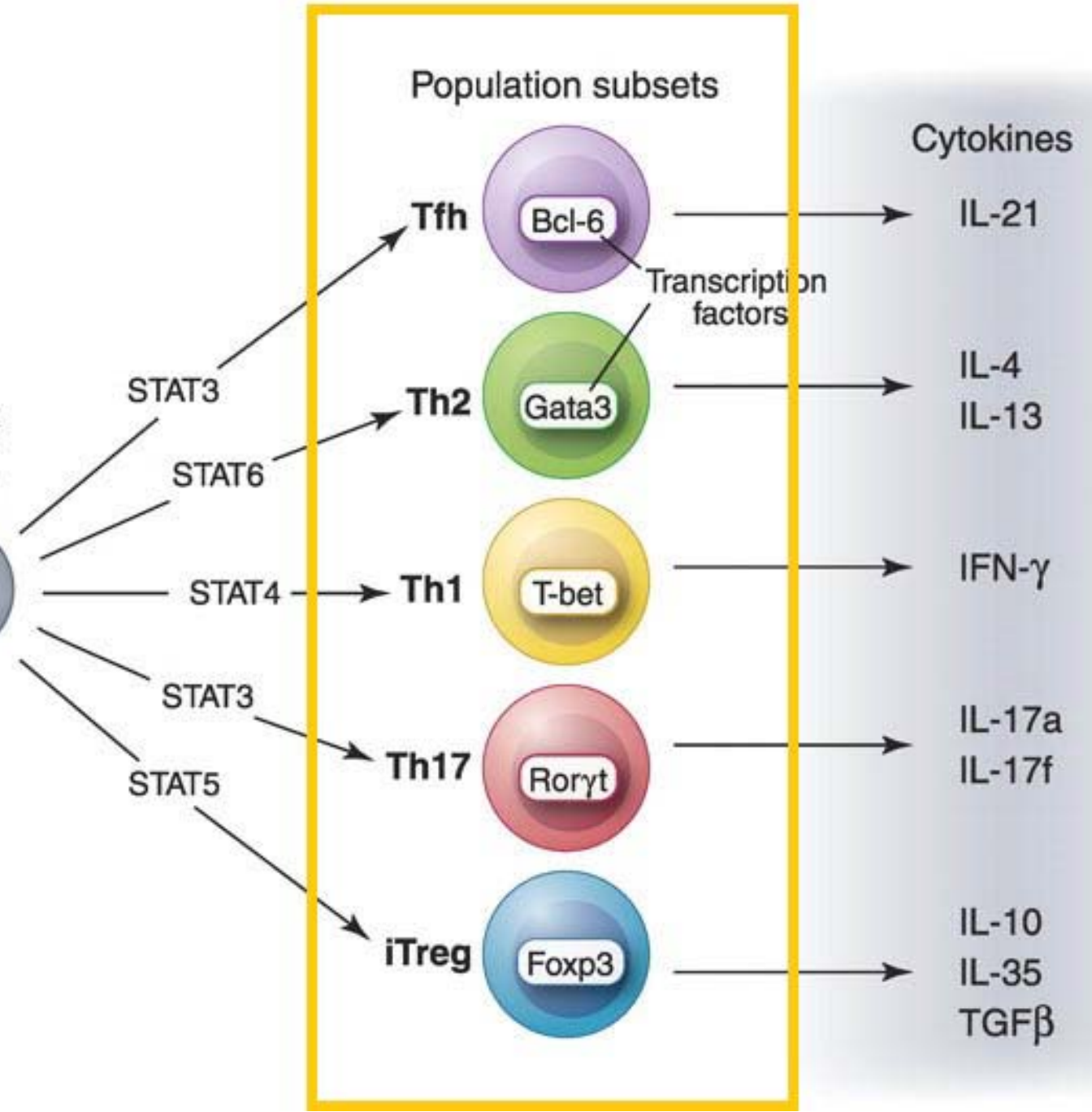
Auto-immunité

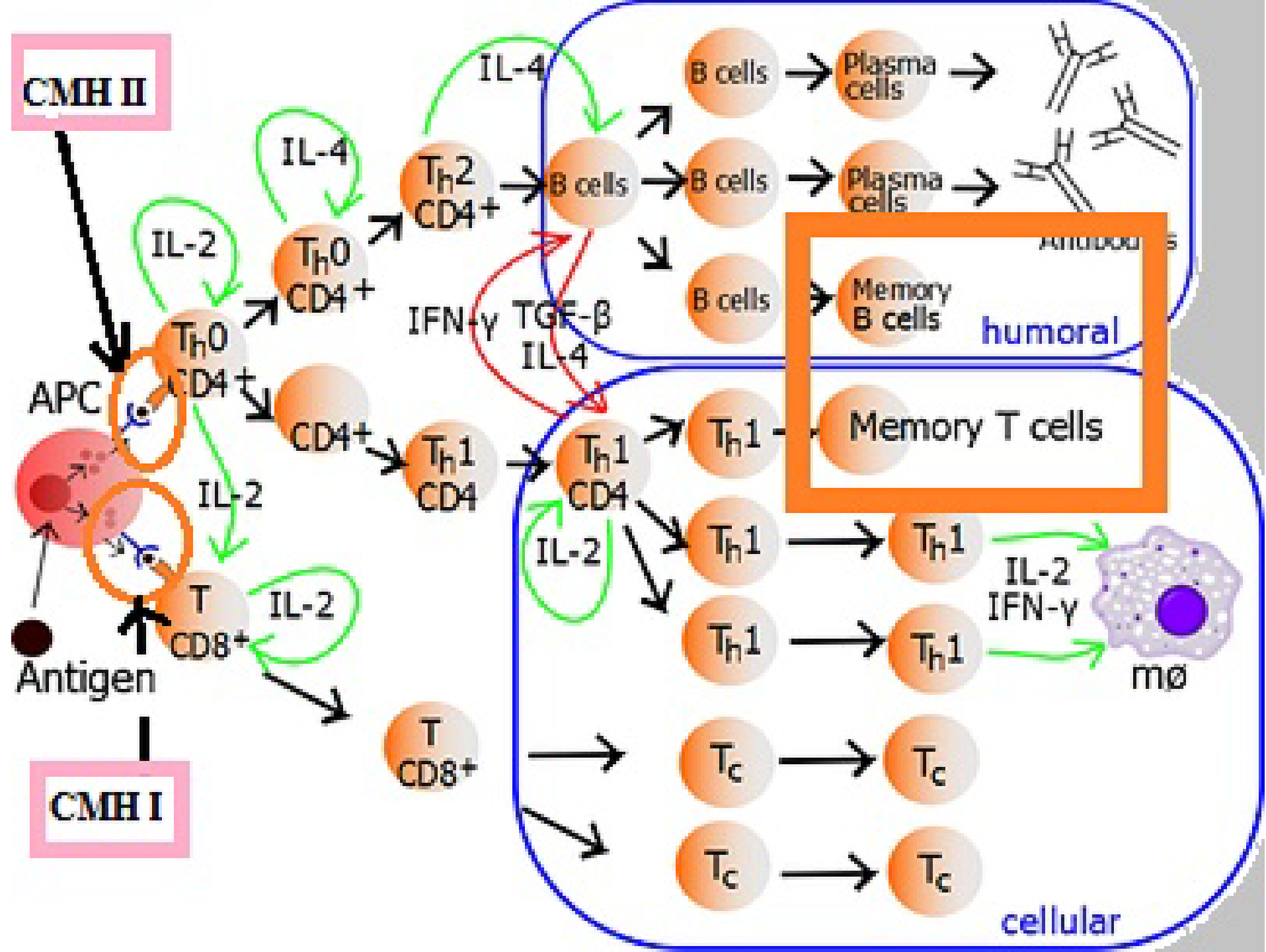


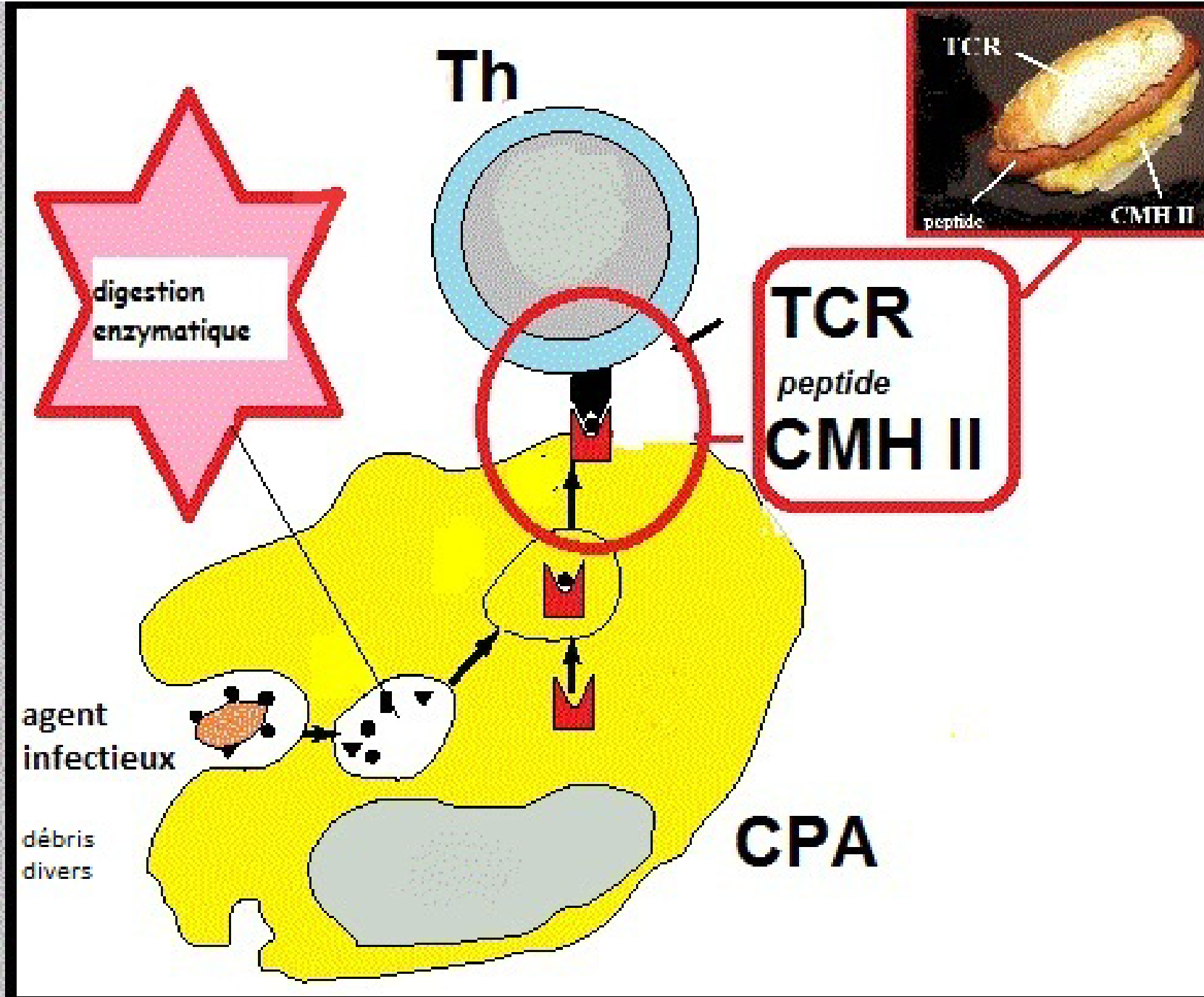
Allergie



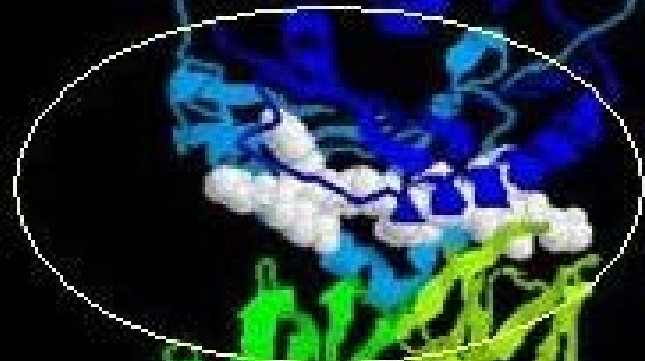
Classical monolithic view







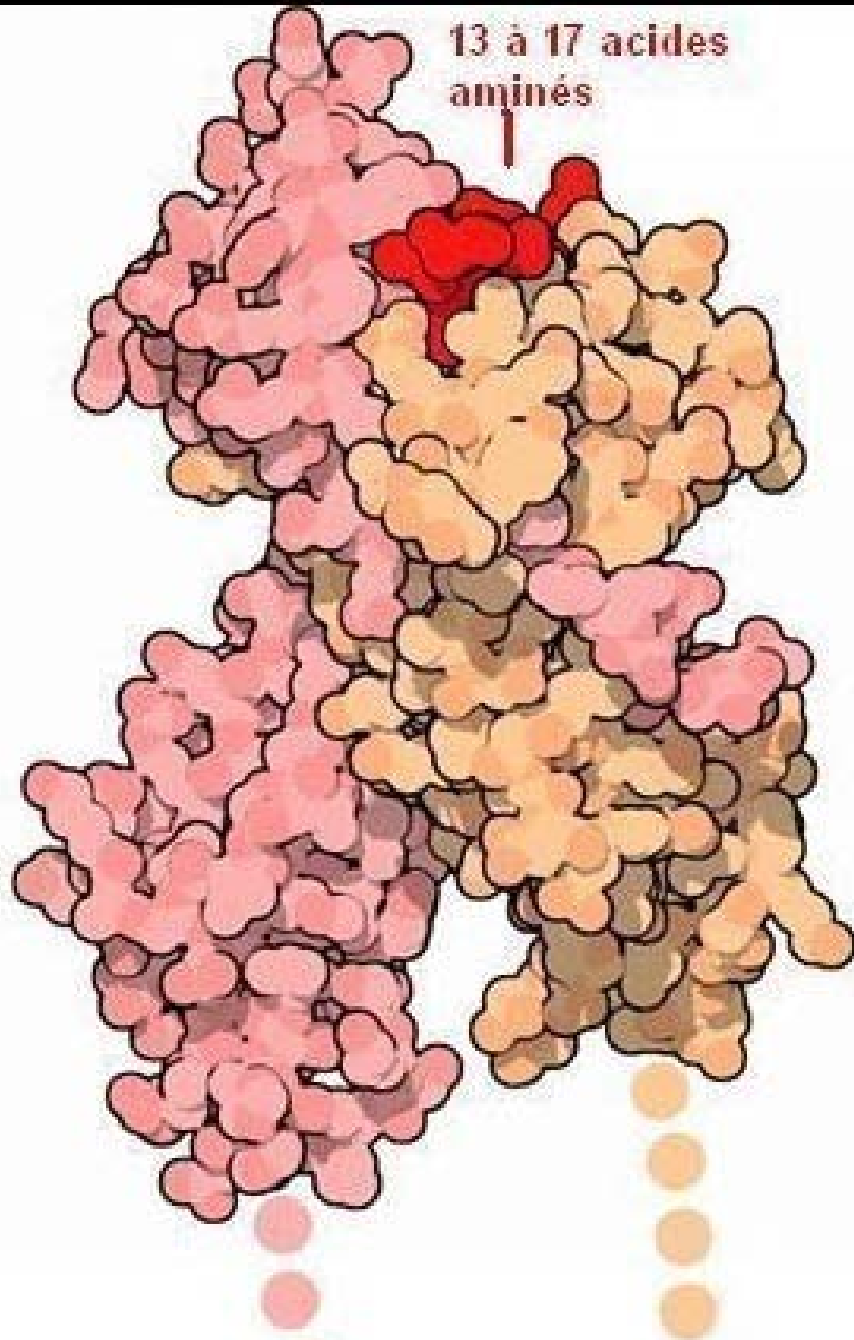
TCR



**influenza
peptide**

MHC class II

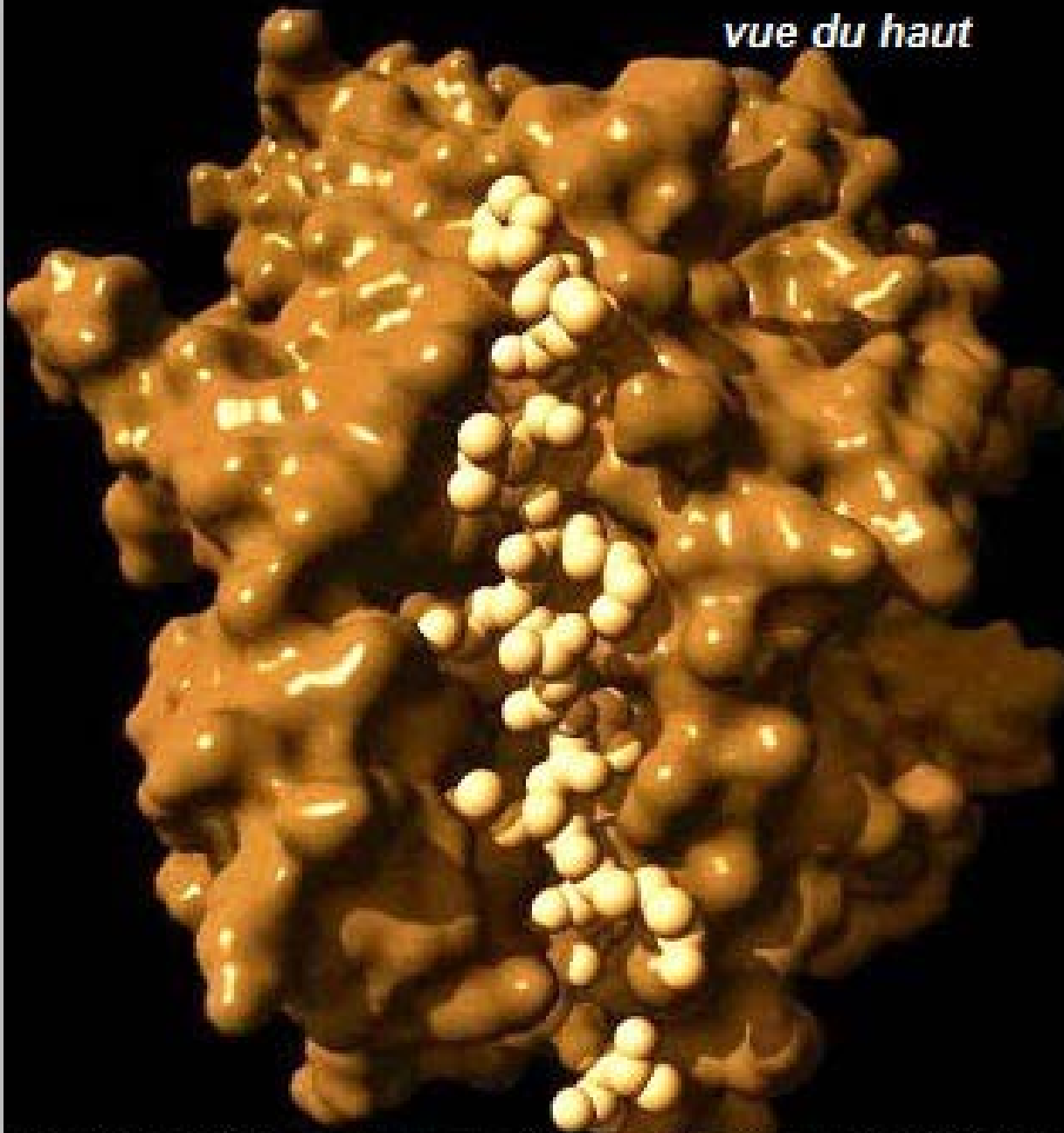
13 à 17 acides aminés



CMH II

alpha et beta

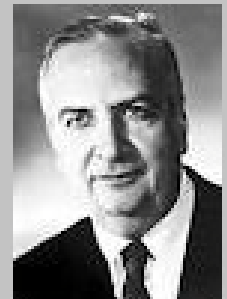
vue du haut



L'antigénicité reconnue est le complexe peptide/MHC II

Selon son génotype au CMH II, un individu peut répondre ou ne pas répondre contre un peptide donné.

	Peptide 1	Peptide 2	Peptide x
Individu A CMH II A	-	++++	++
Individu B CMH II B	++++	-	++



B. Benacerraf

L'"équation personnelle" de la réactivité à différents peptides contribue au "bouclier immunologique" contre divers agents infectieux

A



pas atteint

B



*survivant
ou pas*

C



décédé

A cartoon illustration depicting a scene where a Native American man and woman are talking to a caricature of Charles Darwin. Darwin is wearing a top hat and holding a book. A speech bubble from the Native Americans says, "#..*...et il appelle ça 'prendre soin des indigènes'....". A thought bubble from Darwin says "merci Darwin". A yellow callout box points to Darwin with the text "gènes hérités de survivants à la variole (...CMH II...)". A red callout box points to the Native Americans with the text "gènes hérités d'ancêtres n'ayant pas été en contact avec la variole". Another red callout box points to Darwin's book with the text "couvertures de malades de la variole".

#..*...et il appelle ça
*"prendre soin des
indigènes"....*

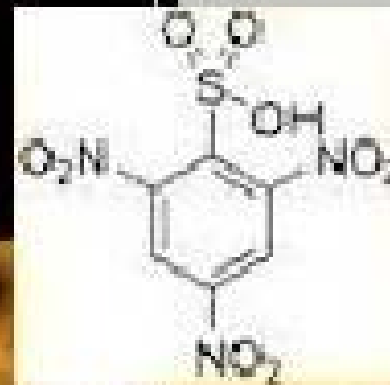
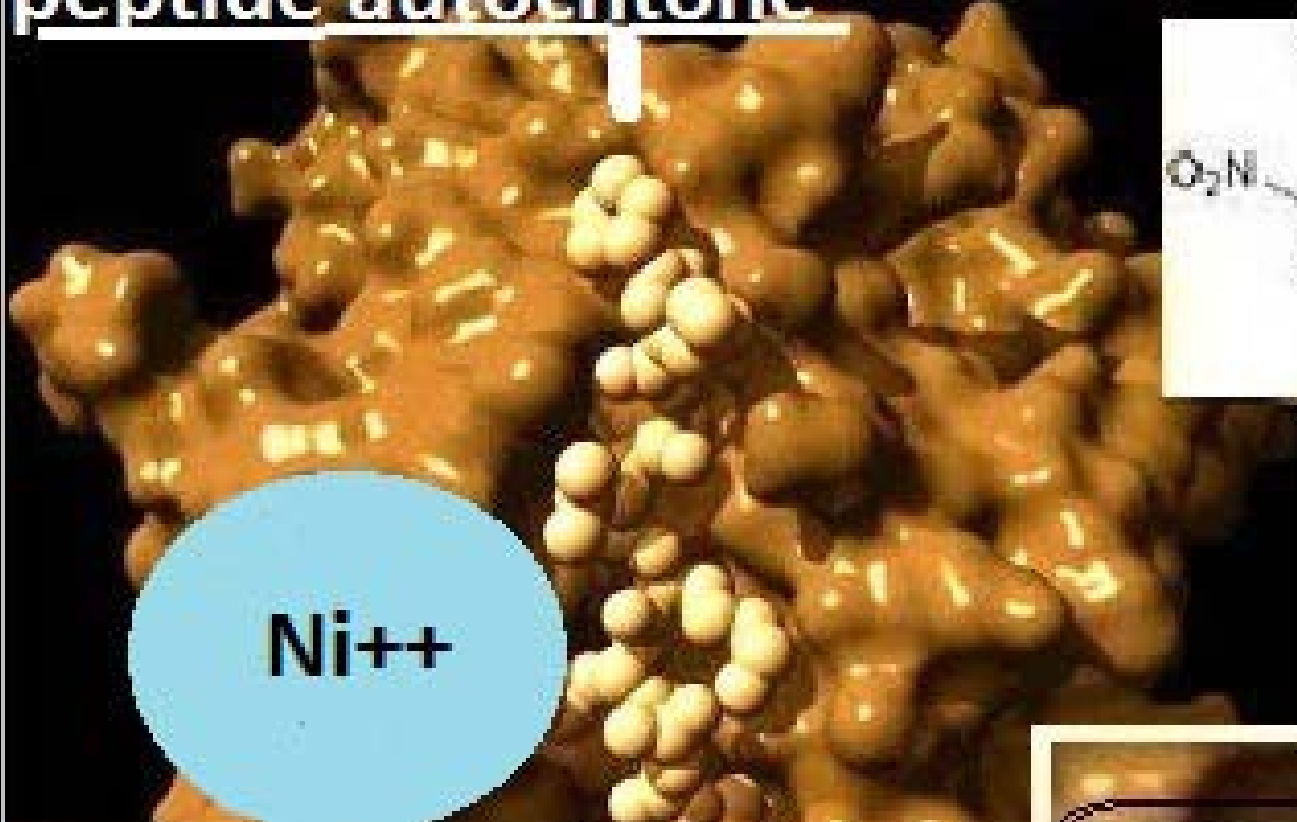
gènes hérités de survivants
à la variole (...CMH II...)

merci Darwin

gènes hérités d'ancêtres n'ayant pas
été en contact avec la variole

couvertures de
malades de la
variole

peptide autochtone *vue du haut*



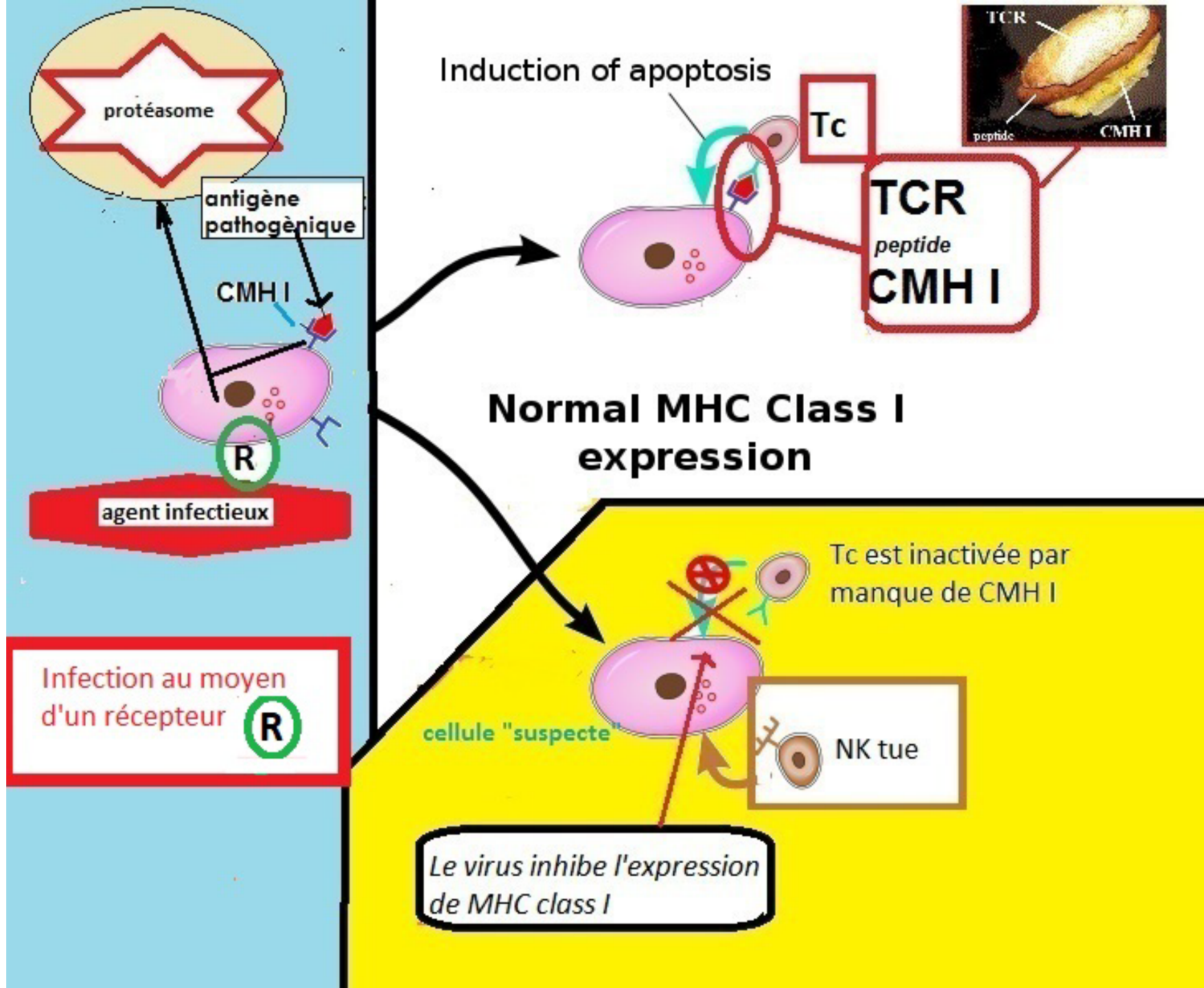
Ni⁺⁺



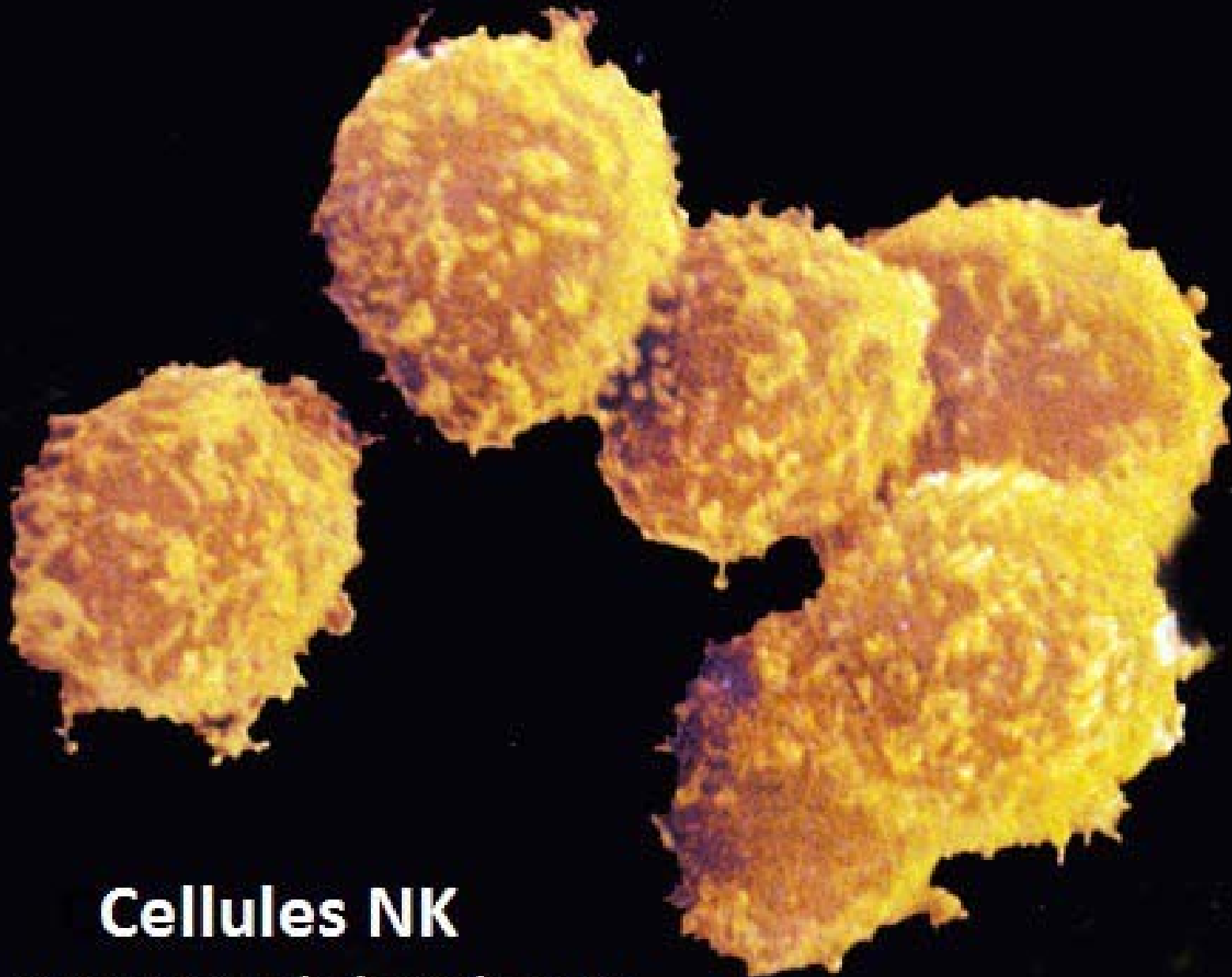
CMH classe I

Les CMH classe I sont exprimés par toutes les cellules.

C'est par les molécules CMH I exprimées à la surface des cellules infectées que celles-ci sont détruites spécifiquement par les cellules Tc



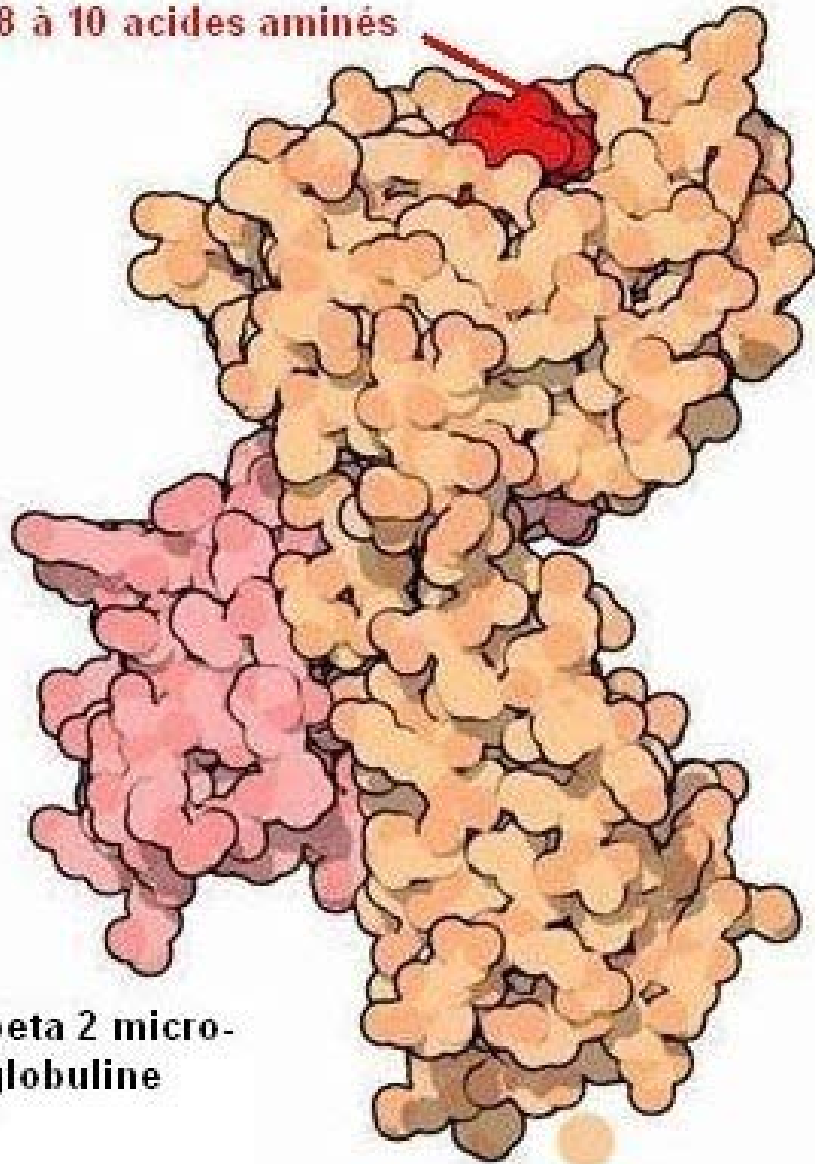
Il existe plusieurs marqueurs spécifiques de ces cellules



Cellules NK

autre sorte de lymphocyte

8 à 10 acides aminés



beta 2 micro-
globuline

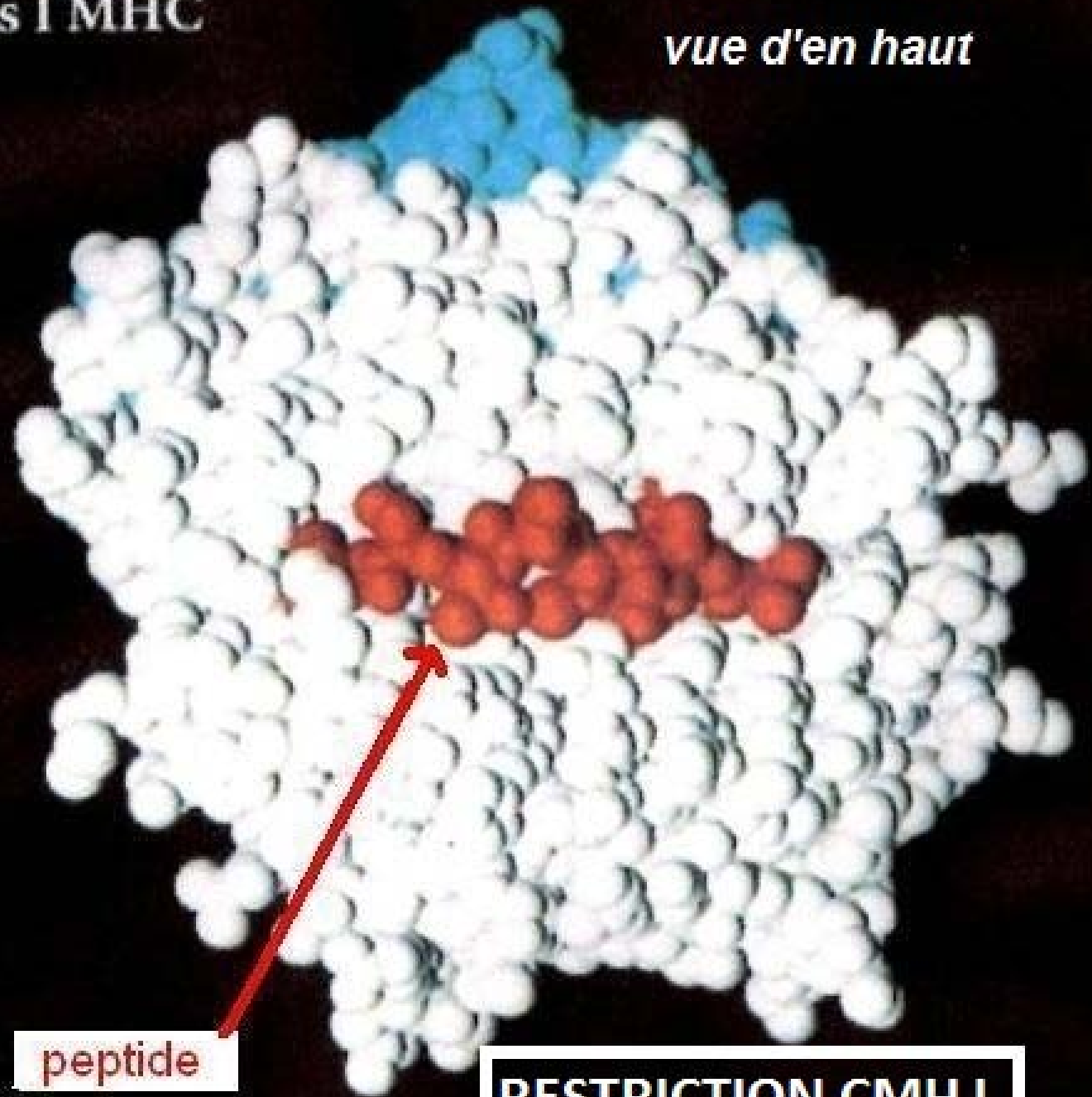
CMH I

alpha



Class I MHC

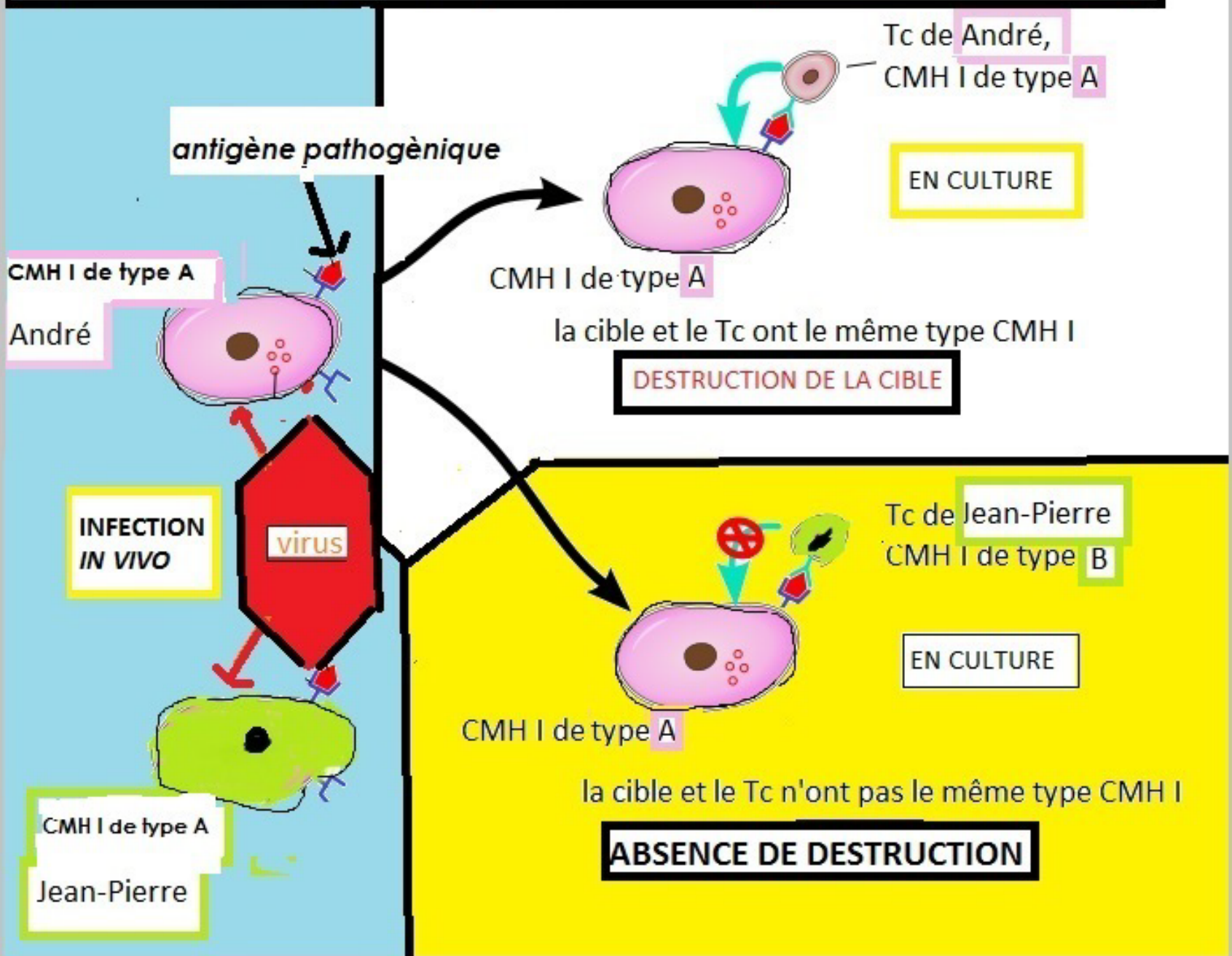
vue d'en haut



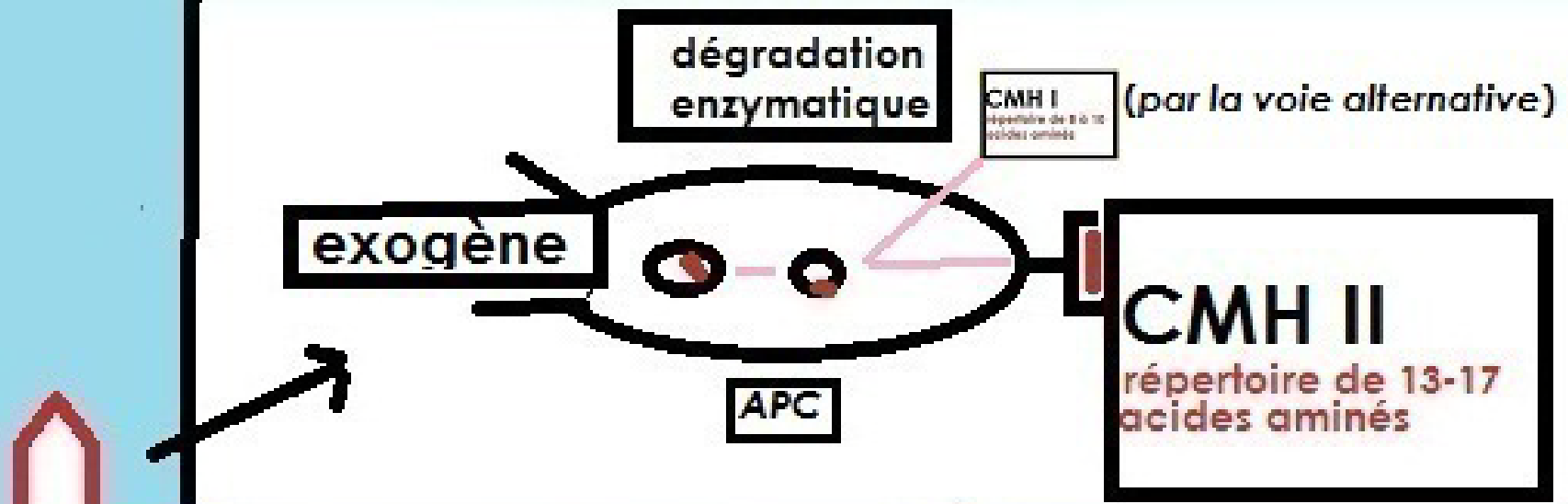
peptide

RESTRICTION CMH I

Expérience imaginaire pour expliquer le phénomène de RESTRICTION CMH classe I

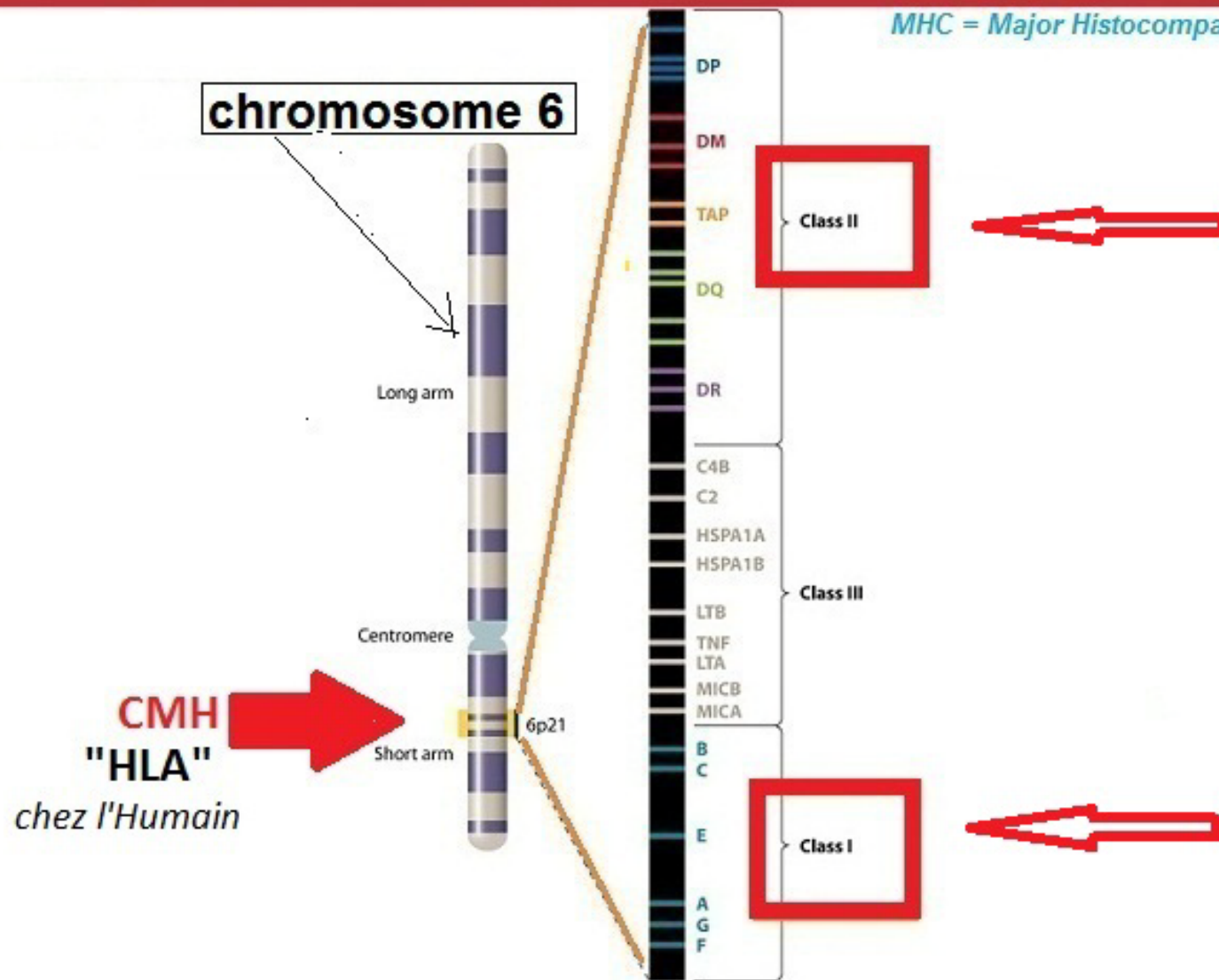


POUR RESUMER LE CMH



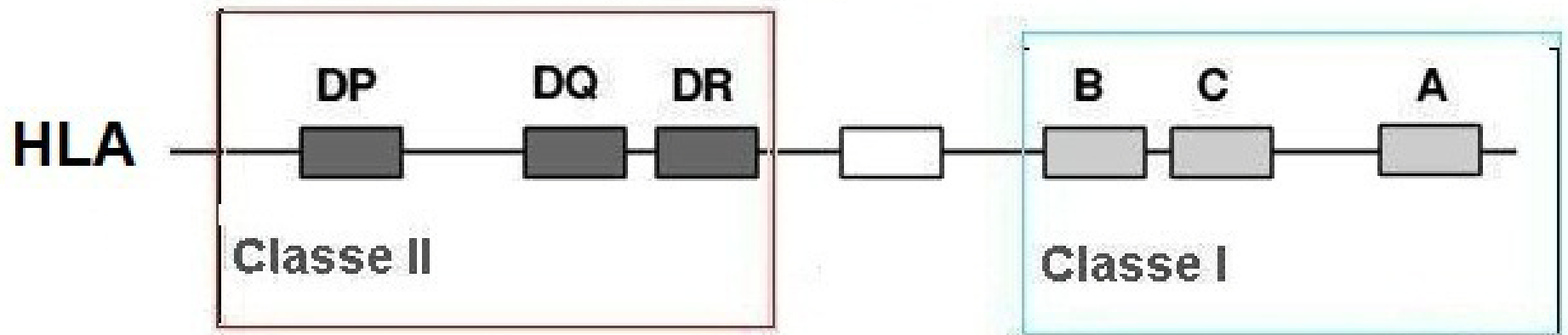
CMH = COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

MHC = Major Histocompatibility Complex



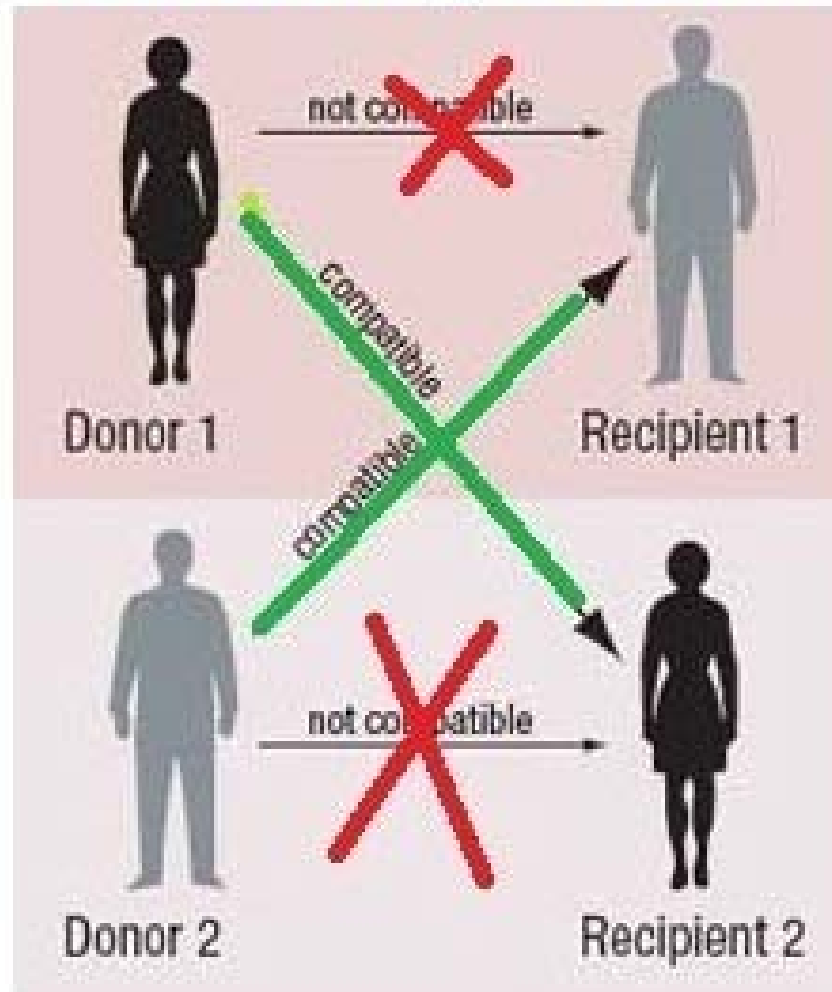
Les gènes représentés sont reliés à l'immunité

COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ



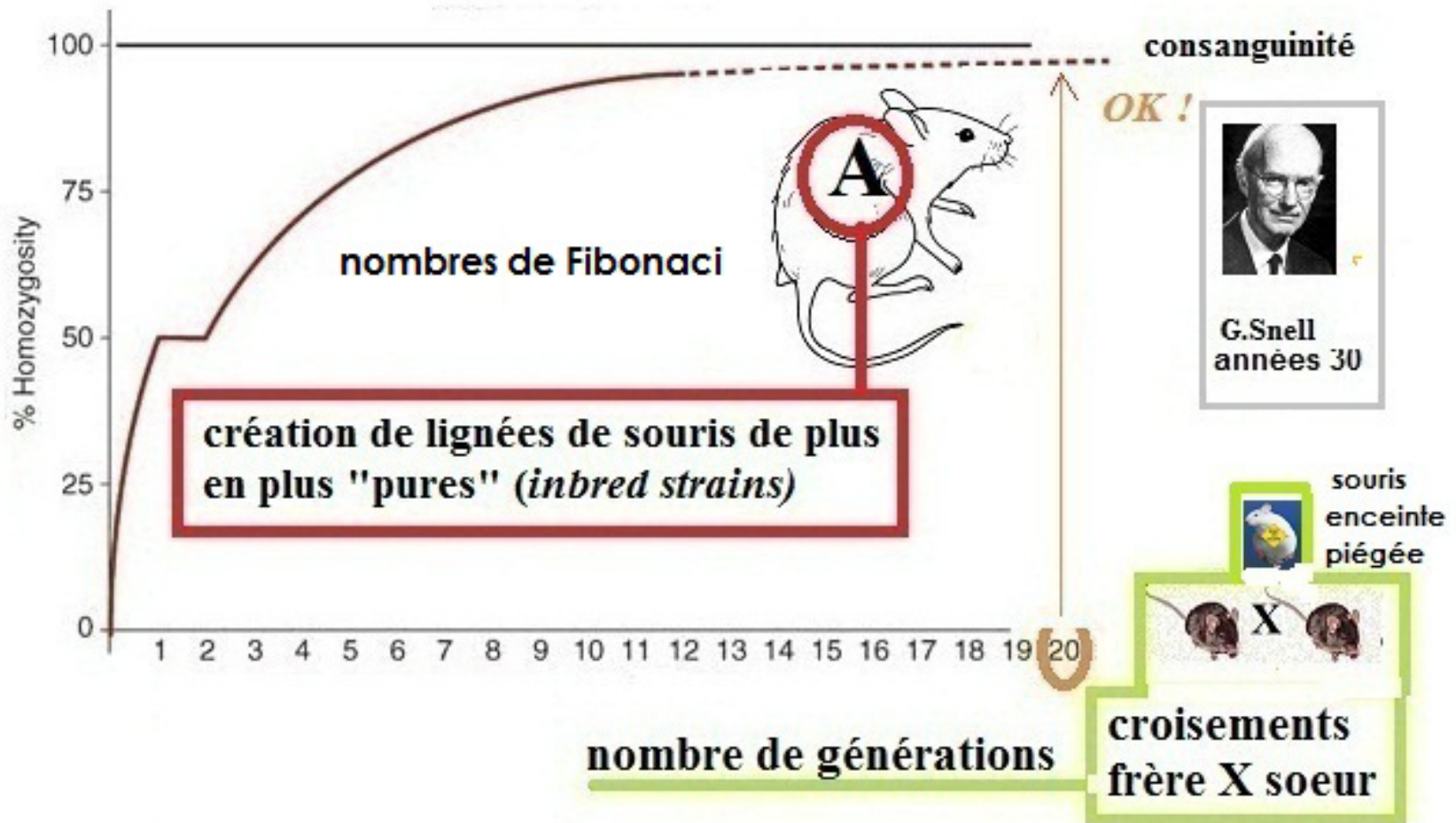
Sur d'autres chromosomes existent d'autres gènes d'histocompatibilité

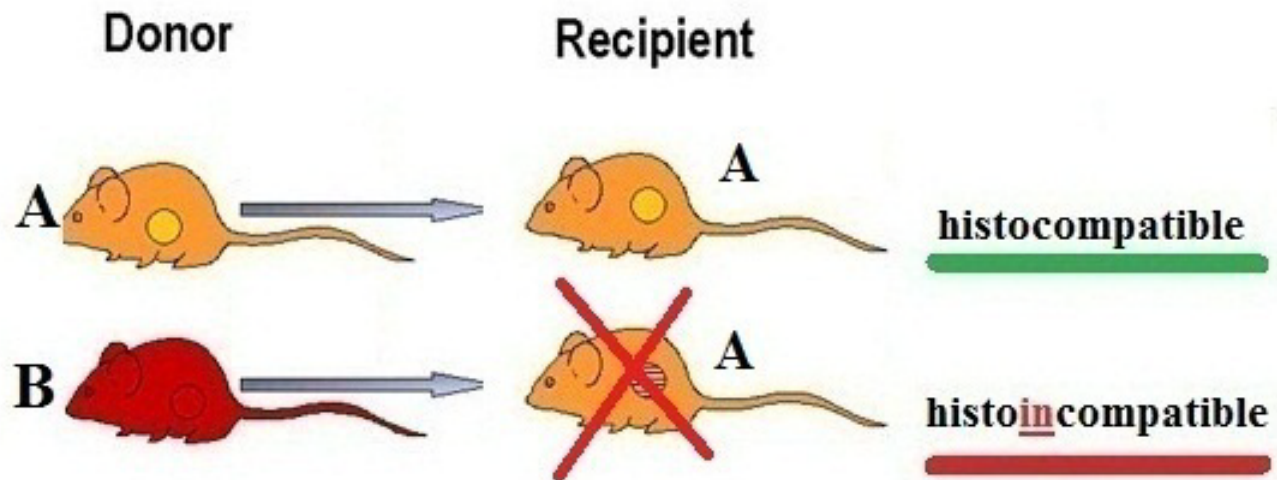
Histocompatibilité



Chez l'Humain, seul des jumeaux homozygotes sont parfaitement histocompatibles

Découverte de l'Histocompatibilité





Le rejet par A du greffon originaire de B entraîne la production d'anticorps "A anti B".

Des anticorps "monospécifiques" ont pu ainsi être préparés pour caractériser les gènes qui président aux rejets de greffe chez la souris.

Parmi les incompatibilités, certaines s'expriment très fortement, d'autres de façon plus faible, donc pouvant être compensées par un traitement anti-rejet

Un travail comparable, mais plus compliqué, a été accompli chez l'Humain sous le leadership de Dausset.



Jean Dausset

CMH : Grandes étapes

Années 30 : chez la souris, le CMH (H-2) est la cible de la réaction anti-rejet de greffe. [Snell](#)

Années 60-70 : chez l'humain le CMH (HLA) est la cible de la réaction anti-rejet de greffe. [Dausset](#)

Années 70-80 : le CMH conditionne de nombreuses réactions immunitaires. [Benacerraf](#)

Années 70: "restrictions". [Zinkernagel & Doherty](#)

Années 80-90 : études moléculaires et génétiques du CMH : classe I et classe II.

Prix Nobel

1980 : [Snell](#), [Dausset](#), [Benacerraf](#)

1996 : [Zinkernagel](#), [Doherty](#)

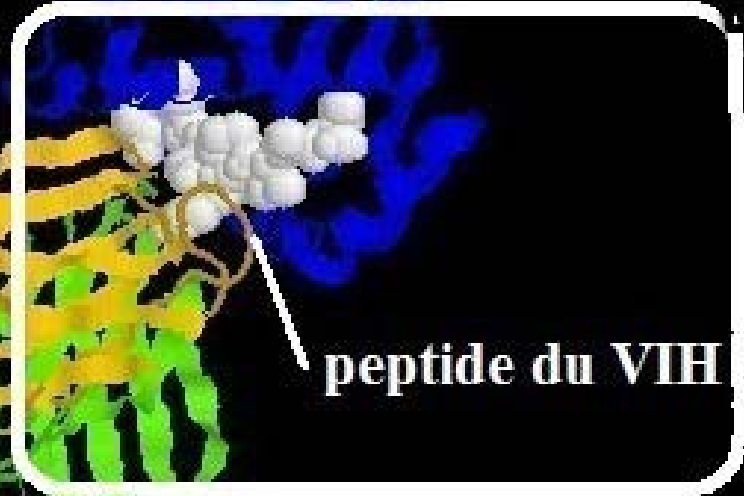
Beaucoup de maladies sont influencées par le CMH aussi bien classe II que classe I.

¿Vida



Sida?

TCR du Tc

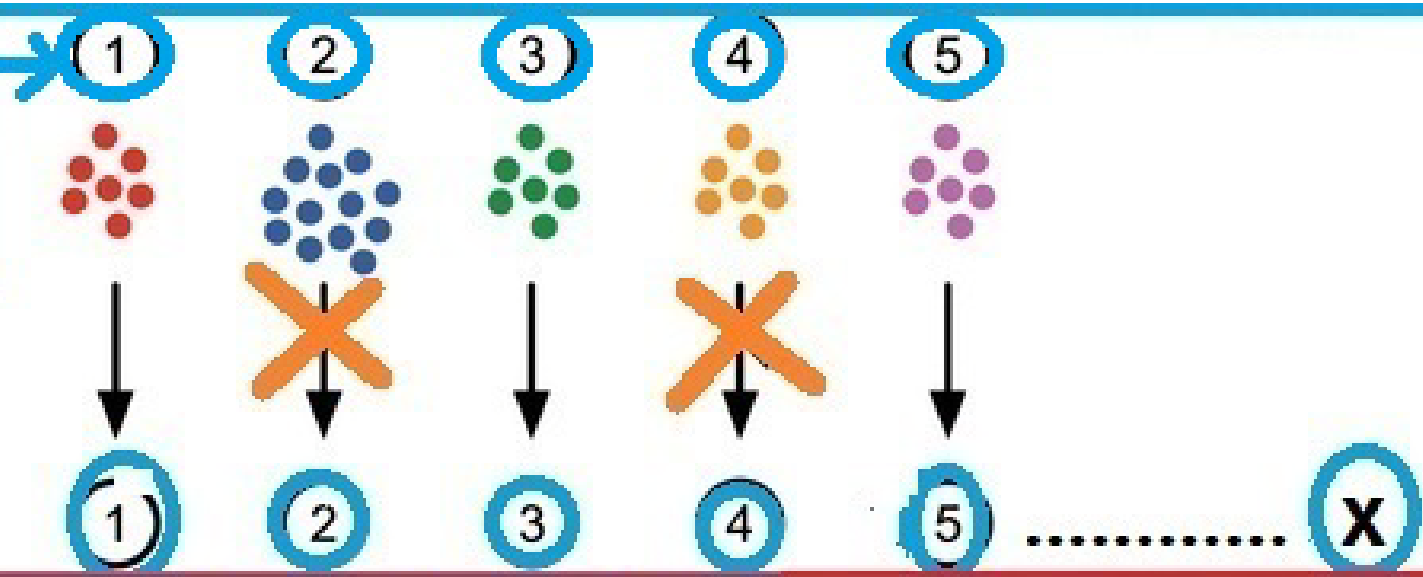


peptide du VIH

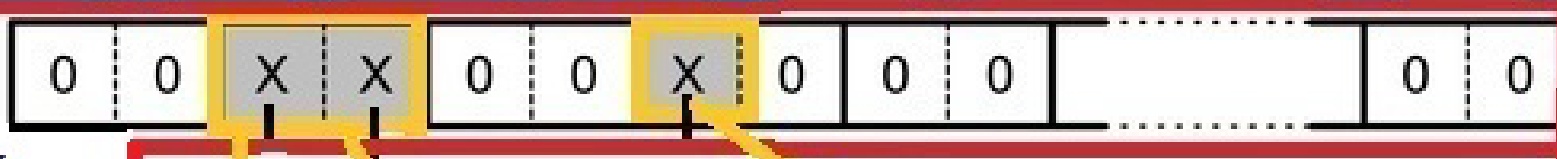
CMH I

**de la cellule cible
infectée par VIH**

clones de Tc
spécifiques de
peptides codés
par le VIH



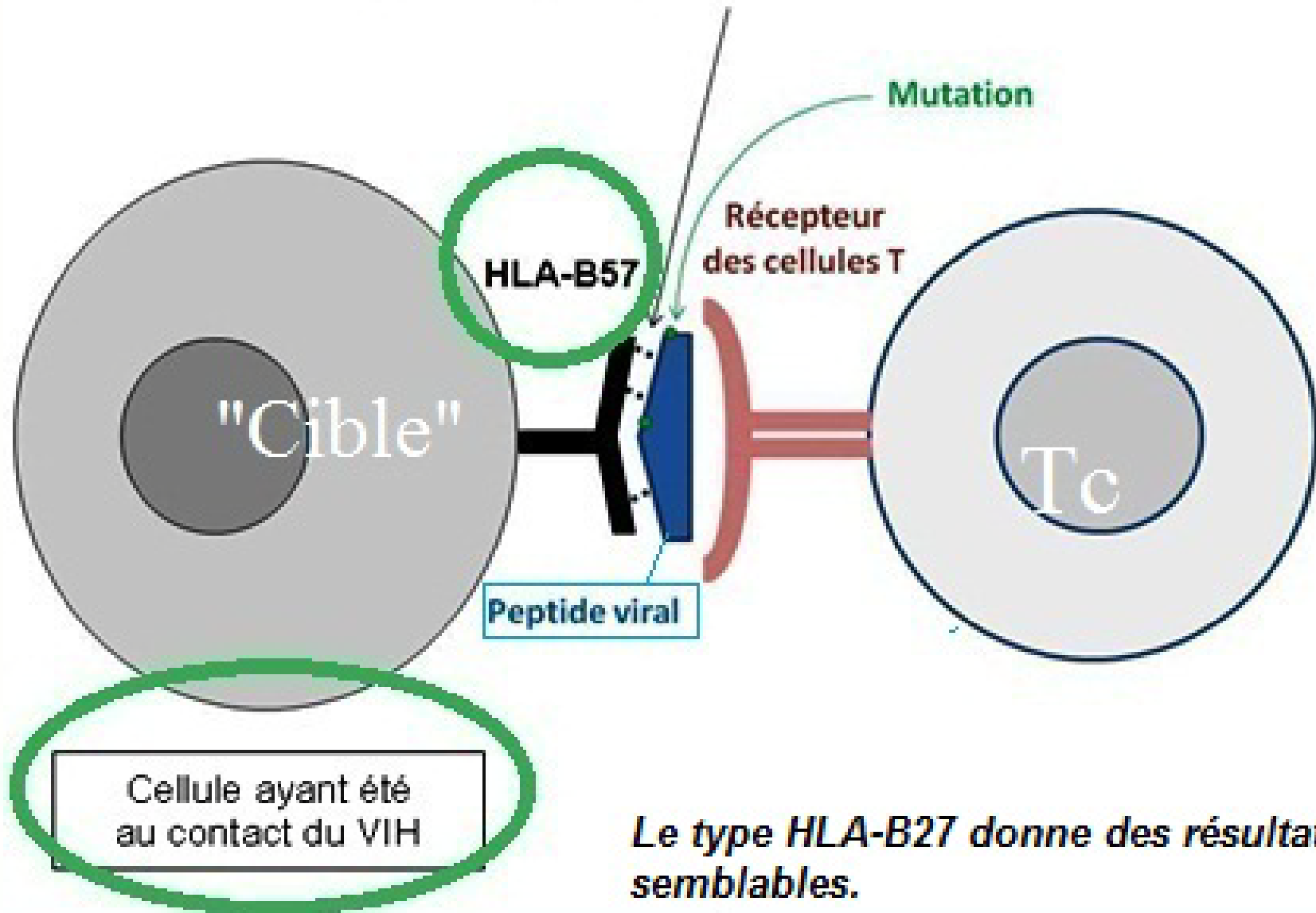
genome du VIH
codant des
peptides présentés
par CMH I

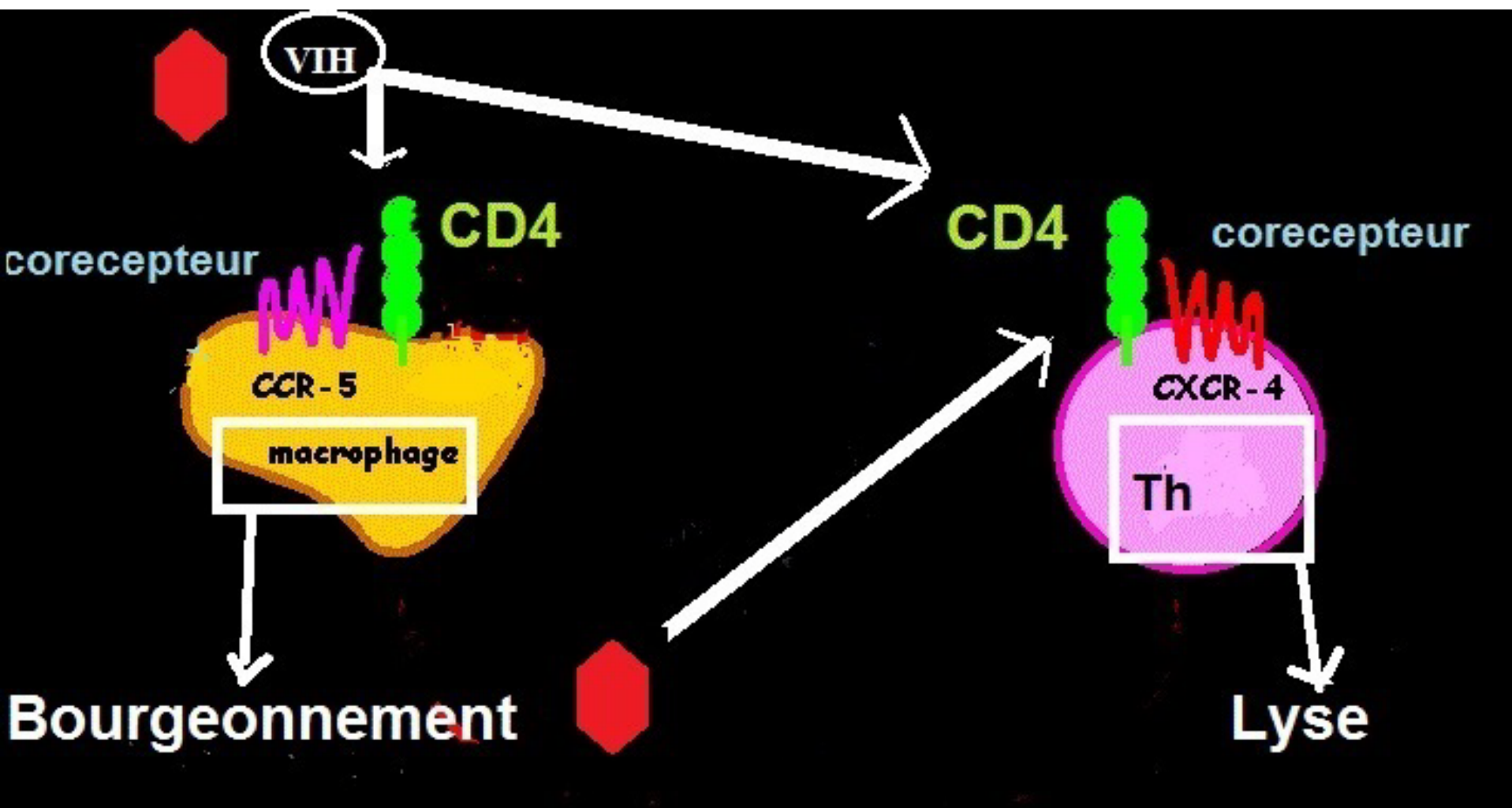


échappement à l'action de Tc



*Peu de liaisons sont nécessaires à l'interaction entre HLA-B57 et le fragment viral :
L'interaction avec des virus mutants n'est pas modifiée*





CANCER



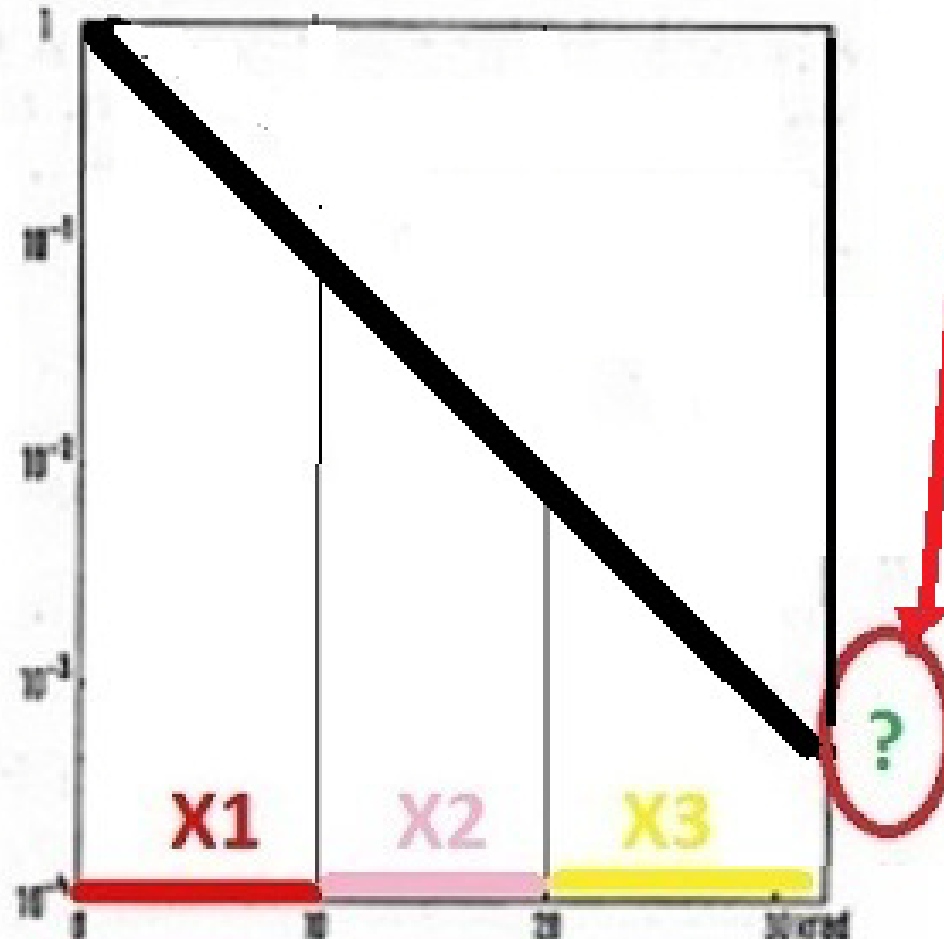
Causes inconnues

Causes connues :

- Virus oncogènes (nombreux modèles animaux, quelques uns chez l'Humain)
- Produits chimiques, tel le benzopyrène dont les cigarettes sont riches.
- Irradiations électromagnétiques pénétrantes (X ou gamma) ou non pénétrantes : UV, pour la peau.
- Autres.

Justification de l'immunothérapie


log de cellules tumorales survivantes



X= Doses de chimio- ou radiothérapie

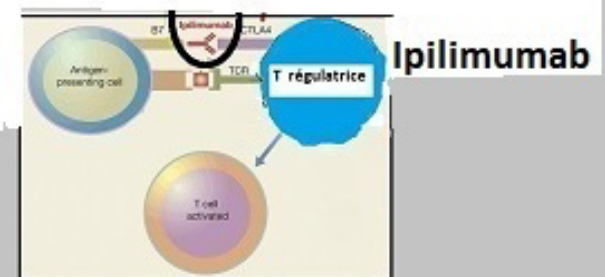
L'Immunité peut combattre le Cancer

Conditions nécessaires (mais pas nécessairement suffisantes)

- 1. Présence d'antigènes entièrement nouveaux (i.e. origine virale)** 
- 2. Antigènes embryonnaires re-exprimés chez les cellules tumorales**
- 3. Motifs membranaires exprimés en large excès chez les cellules tumorales**

Renforcement NON spécifique des défenses du patient

1. Injections d'adjuvants (BCG, *Corynebacteries*,..) jusqu'aux années 80. BCG encore utilisé pour certains cancers de la vessie
2. Injections de cytokines pures (e.g. GM-CSF)
3. Action sur des cellules T régulatrices



Spécifique

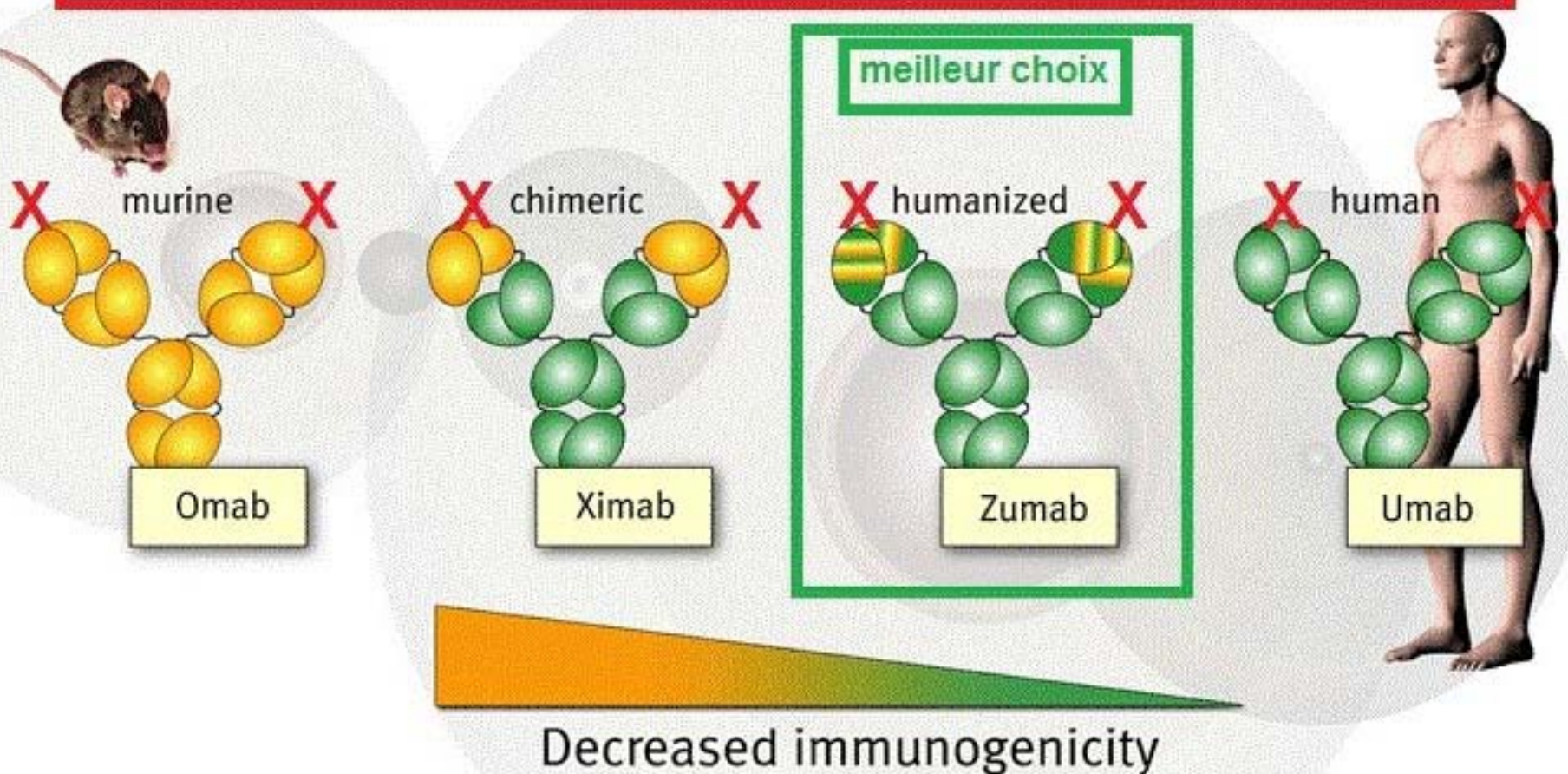
Immunoprévention du cancer : vaccins



Virus des hépatites B et C	Cancers du foie (1960-70 =B)(1987 =C)
Virus des cellules T	Leucémies (1980) Gallo
Virus Herpes associé au sarcome de Kaposi	Sarcome de Kaposi Certains lymphomes (1994)
Virus polyome associé aux cellules de Merkel	Cancer des cellules de Merkel (2008) peau
Virus Herpes du papillome (<i>Gardasil, Cervarix</i>)	Cancer des organes génitaux, de l'anus, de certains cancers du cou ou de la tête (1984-86)
Virus Herpes de Epstein et Barr	Lymphome de Burkitt, Carcinome Nasopharyngien, Hodgkin (1964)

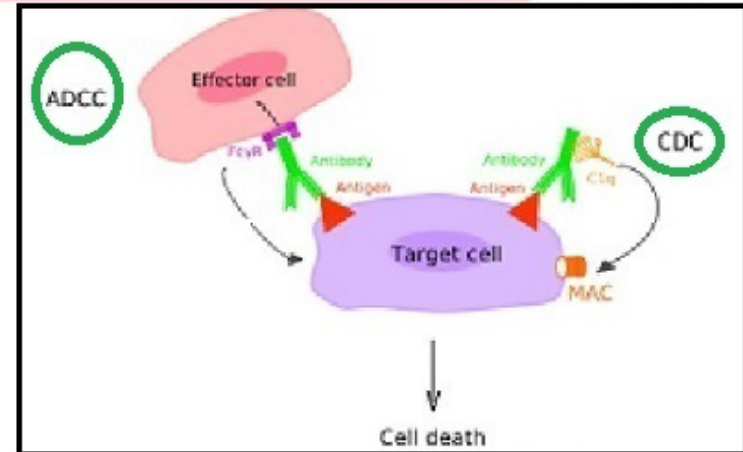
Injections d'anticorps monoclonaux

Problème lié à l'usage thérapeutique des anticorps monoclonaux

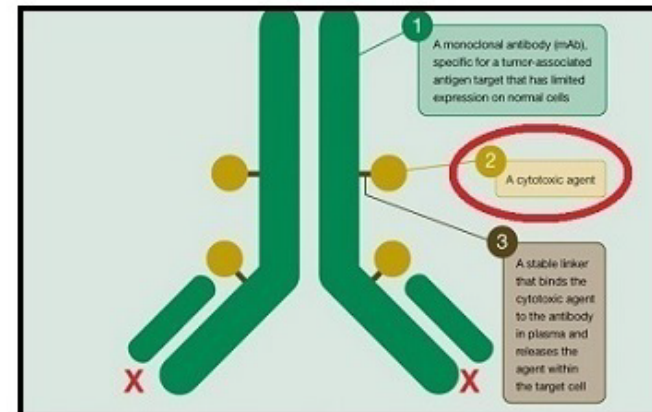


Différents usages d'anticorps monoclonaux

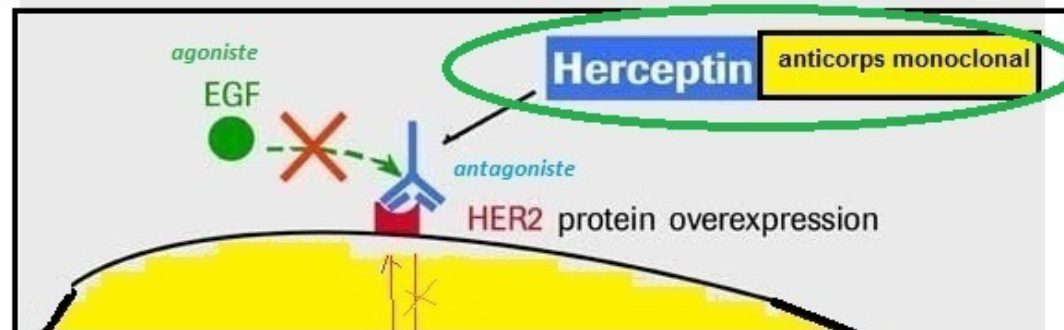
1. Actions cytotoxiques



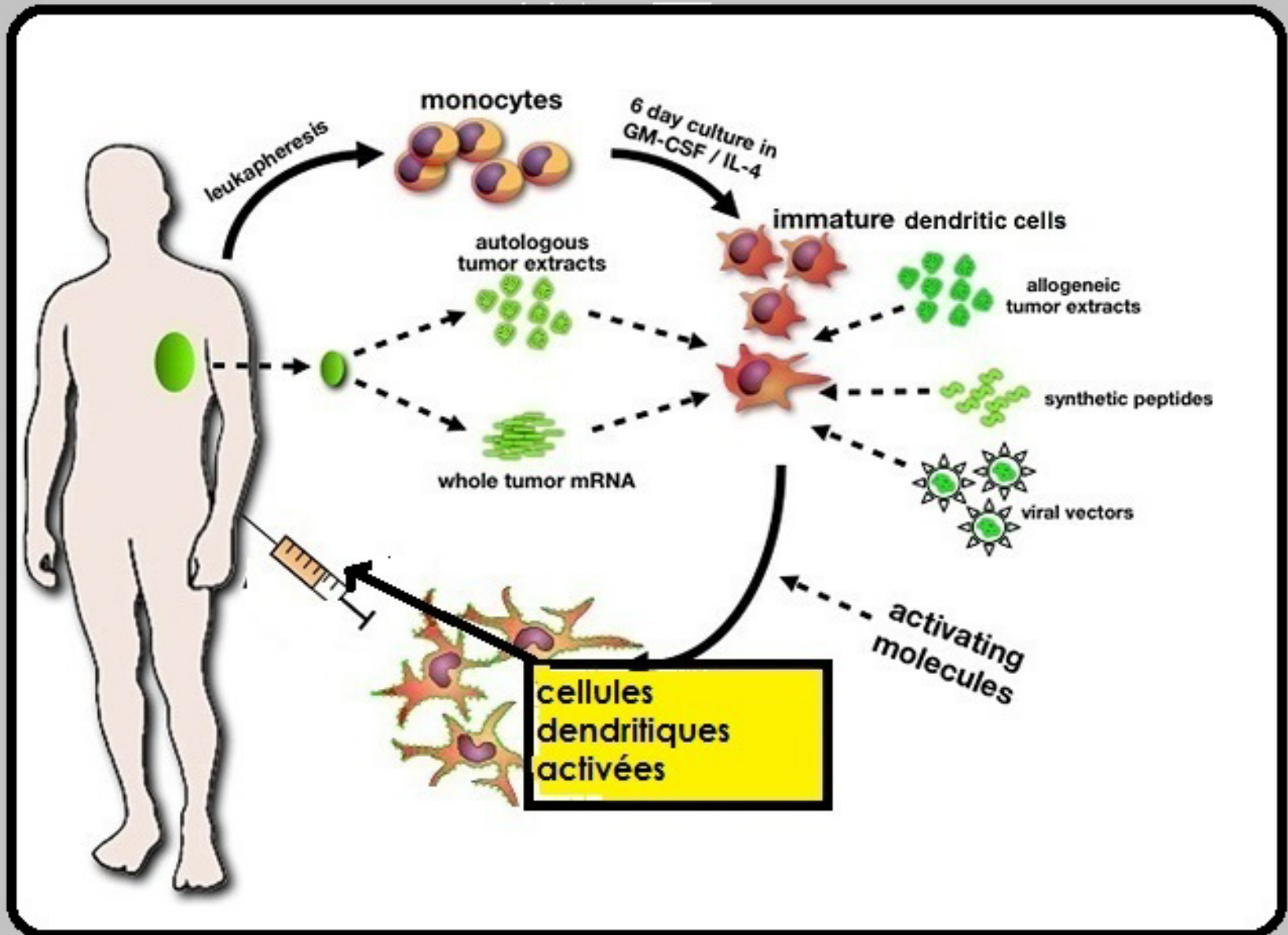
2. Transport ciblé de chimiothérapie



3. Antagonisme de facteur dont la tumeur est dépendante

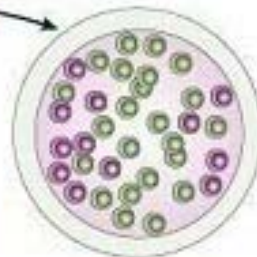
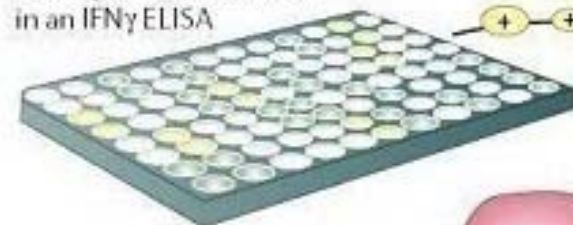


IMMUNITE "ADOPTIVE"



Test for high levels of production of IFN γ after stimulation in an IFN γ ELISA

Rapid clonal expansion with IL-2



Multiple cultures of TILs in the presence of IL-2



Adoptive transfer of antitumour lymphocytes

Tumour excision

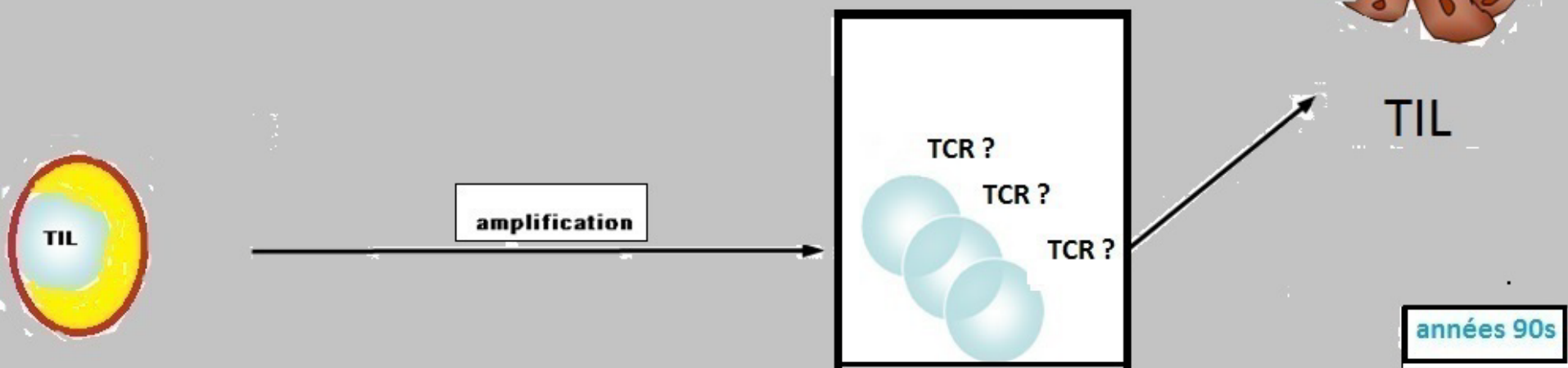
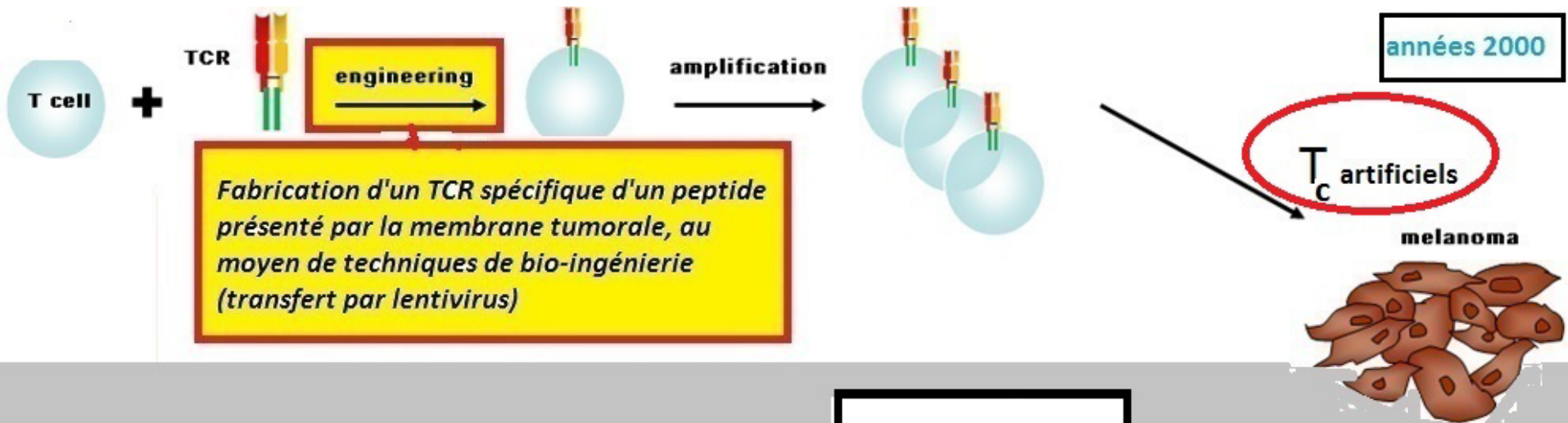


Utilisation : contre certains mélanomes portant l'antigène "MAGE"

TIL :

Tumor Infiltrating Lymphocytes

années 90



NK : inhibent les métastases

dans de nombreux systèmes expérimentaux

Brain

- Headaches
- Seizures
- Vertigo

Lymph nodes

- Lymphadenopathy

Respiratory

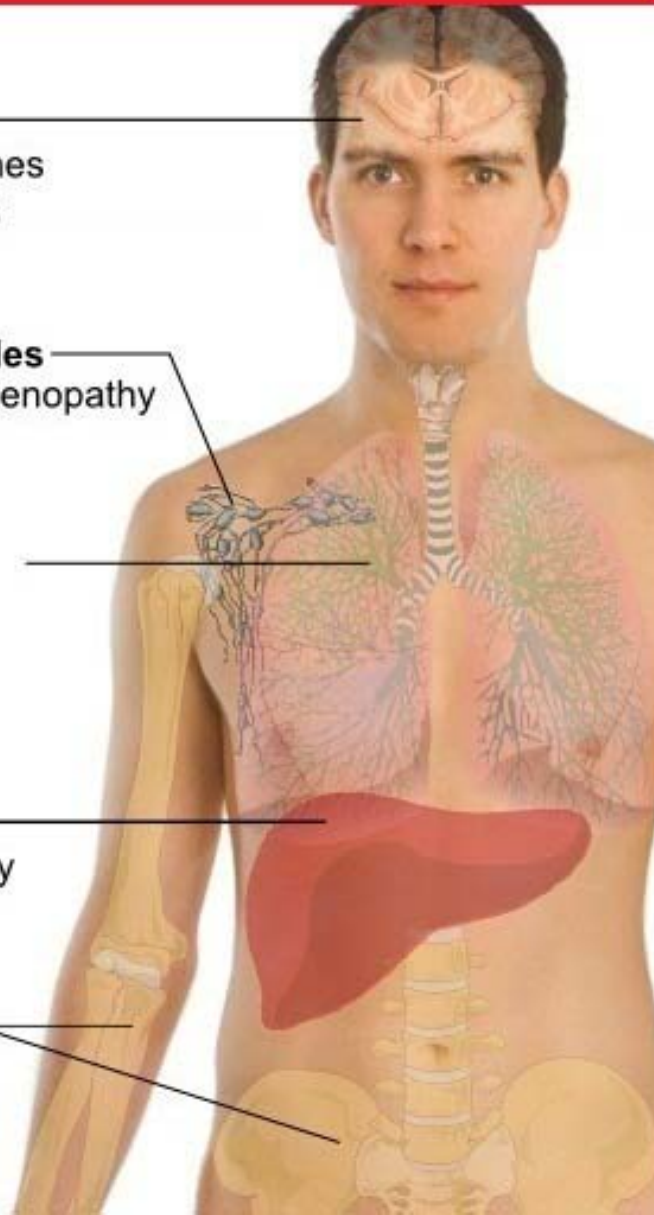
- Cough
- Hemoptysis
- Dyspnea

Liver

- Hepatomegaly
- Jaundice

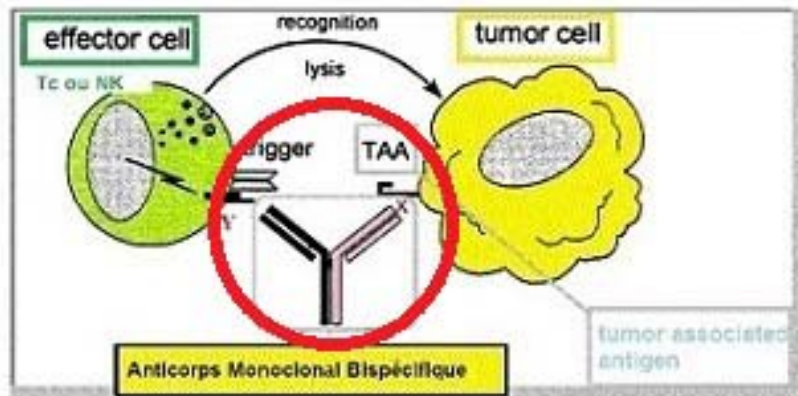
Skeletal

- Pain
- Fractures

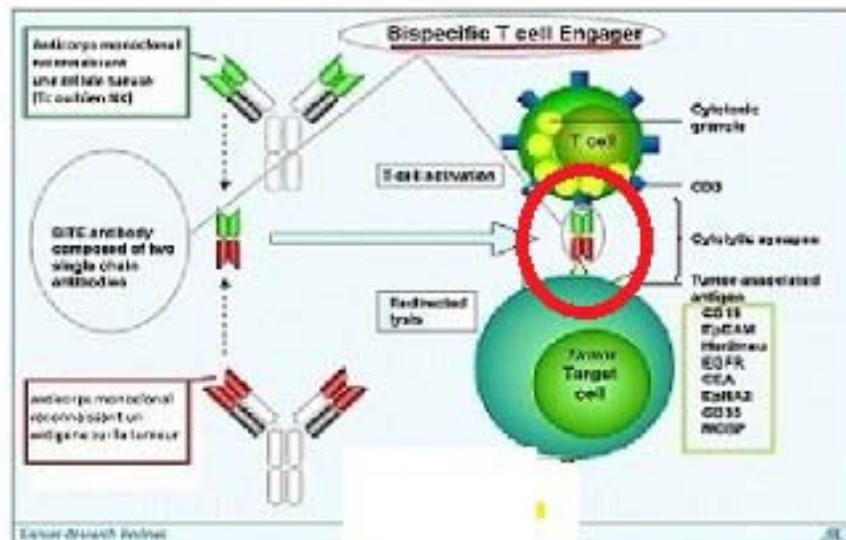


Auxiliaires moléculaires pour l'immunité cellulaire

1. Anticorps monoclonal Bispécifique



2. BiTE



Les Tc et les NK peuvent tuer des cellules tumorales : **PSY !!**

THE CANCER GAME:

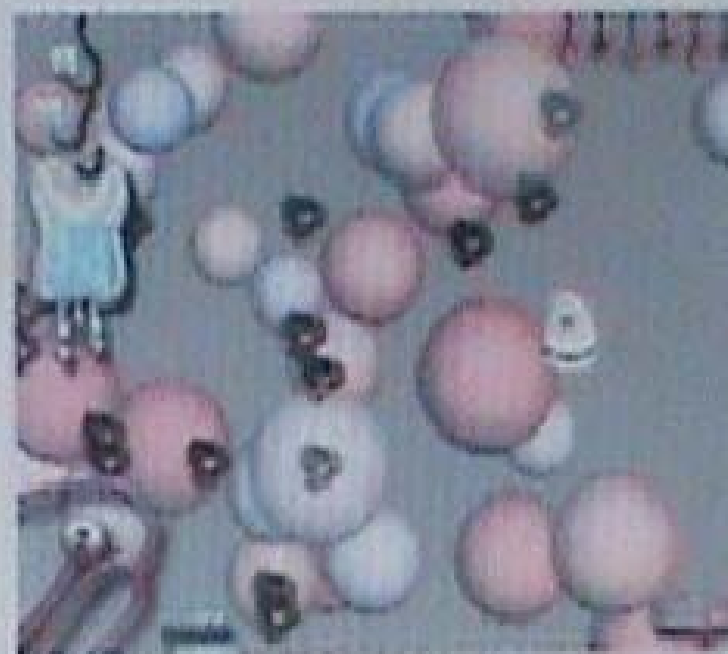
A side-scrolling, arcade-style, cancer-fighting video game

By Yuko Oda and Dave Kristula

Want to play a fun video game to help you get some stress or anger out over your frustration with cancer? You've come to the right place.

The Cancer Game is a completely free game that will help you feel much better.

The Cancer Game has been tested and approved by people of all ages, children and grown-ups



ABC :

de l'immunologiste

Soi, Soi Modifié, Non Soi

Self, altered Self, Non self

Situation	Exemple	Réaction immunitaire
Soi	Etat normal	Pas de réaction (Tolérance à soi même)
Soi modifié	Infection, principalement virale Certains cancers Modification chimique Maladie auto-immune	Réaction de défense Réaction de défense Réaction inhabituelle Réaction pathologique
Non Soi : même espèce	Greffes d'organes, de cellules	Alloréaction <small>HL-A chez l'Humain</small>
Non soi : autre espèce animale	Greffes d'humain à animal (expérimentations) ou exceptionnellement l'inverse	Xénoréaction
Non soi : toute autre chose	Invasions (microbes, parasites,..). <u>Expérimentations</u>	Toutes sortes de réactions <small>Antigènes non peptidiques : BCR</small>



Constant Burg

34 rue Lionnois



in memoriam

INSERM, U95



Réseau International des Instituts Pasteur

Institut Armand-Frappier





Excusez moi, mais je n'ai pas tout dit, faute de temps.

J'ai du un peu bidouiller les schémas pour les simplifier.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !

