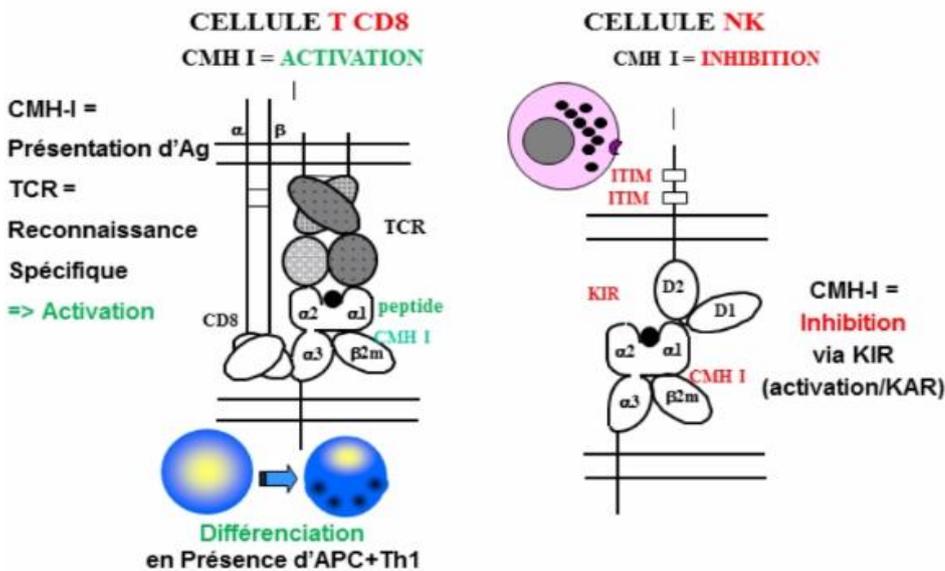


LT CD8.  $\gamma$  NK

Il y a 2 situations où il faut tuer les  $\gamma$  :  $\gamma$  infectées et les  $\gamma$  tumorales.

Immunothérapie permet de relancer la machinerie immunologique pour détruire les tumeurs.

**CMH-I: initiateur et régulateur des réponses cytotoxiques**



Quand les lymphocytes ne passe pas par le thymus, ils n'auront pas de récepteurs à l'Ag  $\rightarrow$   $\gamma$  NK. La particularité des  $\gamma$  NK, c'est leurs granules qui contiennent des enzymes dangereuses. Donc, il y a la nécessité de les bloquer en permanence. CMH I lui donne le « licence to kill » en se rapprochant aux récepteurs ITIM, au dernier moment.

CMH I à 2 f<sup>o</sup> dans la cytotox :  
- soit il présente l'Ag pour tuer  
- soit il empêche le  $\gamma$  NK de tuer

La reconnaissance de l'Ag sur CMH I avec l'aide de l'APC et Th1 permet au T CD8 de se transformer en  $\gamma$  tueuse armée des même granules cytotox que  $\gamma$  NK.

La destruction d'une  $\gamma$  cible par une  $\gamma$  immunocompétente se fait par 2étapes :

1. Reconnaissance de la cible
  - Non restreinte par le CMH (mais ctrlée par le CMH)
    - non spc d'Ag  $\rightarrow$  NK
    - spc d'Ag  $\rightarrow$  f<sup>o</sup> d'ADCC : K+Ig ( $\gamma$  NK a des récepteurs aux fragments const des Ac  $\rightarrow$  **ADCC= Antibody dependent cellular cytotoxicity**)
  - Restreinte par le CMH et spc d'Ag = CTL (T CD8)
2. Cytolyse = destruction de la cible (même pour NK et T CD8) :
  - lyse membranaire
  - fragmentation nucléaire ou apoptose

ROLE DU CMH I. PRESENTATION DES AG.

**CMH I**

- molécule ubiquitaire du système immunitaire
- il n'y a qu'une classe des  $\gamma$  qui n'expriment pas le CMH I  $\rightarrow$  GR
- authentifiant le « Non soi »
- présentent les Ag synthétisés par une  $\gamma$  malade (virus, cancer...) aux LT CD8 cytotox
- inhibent la cytotox naturelle NK sur toute  $\gamma$  normale
- désinhibent la cytotox naturelle NK par la  $\downarrow$  du CMH I sur toute  $\gamma$  anormale  $\rightarrow$  stress, infection, cancer

La  $\Delta$  entre les CMH I et II c'est que les peptides présentés par CMH I sont des peptides endogènes endocytés par les DC (non infectées), produits par la cible infectée et présentés par CMH I.

### **Présentation de l'Ag aux $\gamma$ T CD8 par HLA I** → nécessite la synthèse intra $\gamma$ de l'Ag

Quand une  $\gamma$  de l'organisme devient infectée par un virus, elle synthétise des peptides du virus. Ces peptides viraux rencontrent les HLA I, cette molécule HLA I chargée des peptides part dans les vésicules de l'appareil de Golgi et est exportée à la surface de cette  $\gamma$ . HLA I montrent ce peptide vers l'extérieur.

### **Présentation croisée des Ag aux $\gamma$ T CD8 ds l'APC** → permet la présentation par HLA I sans infection des APC

DC adsorbe les fragments des agents infectieux. Dans cette DC seulement il y aura l'autorisation pour que le fragment de l'agent infectieux parte rencontrer les HLA I. Cette particularité n'est présente que ds DC.

DC présente un fragment de l'Ag au CD4 pour lui transformer en Th1 afin qu'il sécrète de IL-2 (prolif Th1) et IFN $\gamma$  + TNF $\alpha$  (dif CD8), et un autre fragment de ce même Ag au  $\gamma$  Pré-CTL. Pré-CTL est dénué de capacité cytotox. CTL reçoit IL-2 pour se proliférer.

\***Mononucléose infectieuse** → infection virale du virus

- ganglions gigantesques, splénomégalie
- prolif CD8 sans ctrl

### DYNAMIQUE DES CTLS = « SERIAL KILLERS »

Une fois que CTL deviennent matures, elles quittent les ganglions et migrent vers le foyer infecté.

- présentation des Ag viraux
- reconnaissance par CTL anti-virus
- destruction des  $\gamma$  cibles produisant du virus

Pré-CTL arrive aux tissus infectés. Cible présente le fragment de virus au CTL. CTL s'approche de la cible → conjugaison « letal kiss ». Cette liaison est absolument définitive entre la  $\gamma$  tueuse et la  $\gamma$  infecté par le virus. Cette liaison dure moins de 2mins.  $\gamma$  infectée est ensuite détruite, la membrane de CTL est protégée des enzymes cytotolytiques.

Il existe un système de recharge. Une seule CTL peut tuer environ 20-50  $\gamma$  infectées, après elle meurt. Une fois que les  $\gamma$  infectées ont été éliminées, il reste des CTL qui sont suffisamment actives, elles se mettent au repos et deviennent CTL mémoire. CTL mémoire n'a pas besoin de repasser les étapes pour devenir CTL active, elle va directement aux tissus infectés et elle est immédiatement capable de tuer (court circuit).

### CYTOLYSE

La reconnaissance de l'Ag sur le HLA I par le récepteur à l'Ag induit un signal de dégranulation. Les granules se fusionnent avec la membrane de la  $\gamma$ , le contenu de ces granules se déversent dans cette synapse. Ces granules contiennent deux types de molécules :

- perforine → fait un trou dans la membrane
- granzyme (sérine estérase) → pénètre par le trou créé par la perforine et rentre dans le noyau pour fragmenter l'ADN → apoptose

Le système est renforcé par 2 autres mécanismes :

1. Fas( $\gamma$  cible)-FasL(CTL) → toutes les  $\gamma$  de l'organisme ont à leur surface un récepteur de mort Fas. L'interaction Fas-FasL déclenche l'apoptose de la  $\gamma$  cible.
2. cytokines IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$  (apoptose++) → ↑ expression des HLA par  $\gamma$  cibles car un moyen de défense des virus et des tumeurs est de l'empêcher l'expression des molécules HLA à la surface des  $\gamma$ .

## DIFFERENCIATION CTLs MEMOIRE

**Naifs** → LT matures n'ayant pas rencontré leur Ag = PréCTL, dépourvus de cytotox

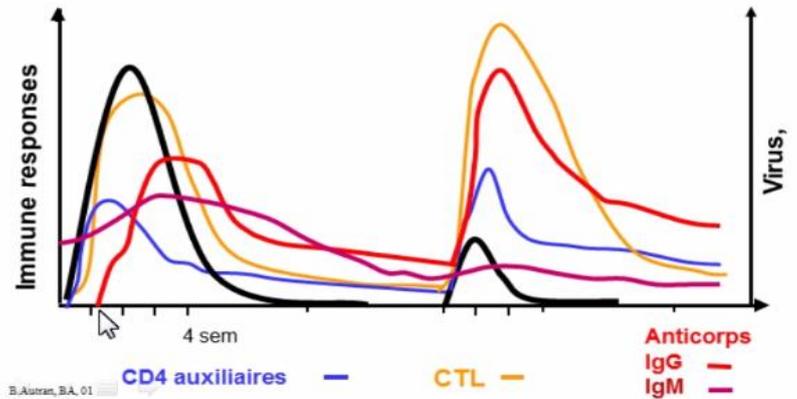
**Effecteurs** → LT matures ayant rencontré l'Ag, pourvus d'abondants granules cytotox capable d'exercer des f° cytotox

**Mémoires** → LT matures ayant rencontr l'Ag, au stade de repos mais capables de réacquérir les granules et de répondre de manière rapide à l'Ag.

Primo-infection :

- expansion rapide d'effecteurs T (CD4 et CD8) et B → ctrl immune
- génération de  $\varnothing$  mémoires T CD4 et CD8
- résolution de l'infection induisant :
  - contraction clonale des effecteurs par privation d'Ag
  - taux de  $\varnothing$  mémoires proportionnels à l'expansion initiale

Aspects Cinétiques et quantitatifs des réponses immunes primaires et mémoires



## NK

### $\varnothing$ de l'immunité innée

- progéniteur commun avec les LT → dif dans la moelle
- grands lymphocytes spontanément granuleux (phénotype hétérogène) → perforine/granzyme
- présents dans le sang, foie, rate+++ → 10-15% L du sang périph ds tissus inflammés
- cytotox+++ → pas de récepteur spc d'Ag mais des récepteurs inhibiteurs/activateurs.

HLA I envoie inhibe  $\varnothing$  NK en se liant au récepteur inhibiteur KIR → **signal «off»**

Molécule de stress active la  $\varnothing$  NK en se liant au récepteur activateur NCR → **signal «on»**

Cytolyse par NK se fait de même manière que CTL.