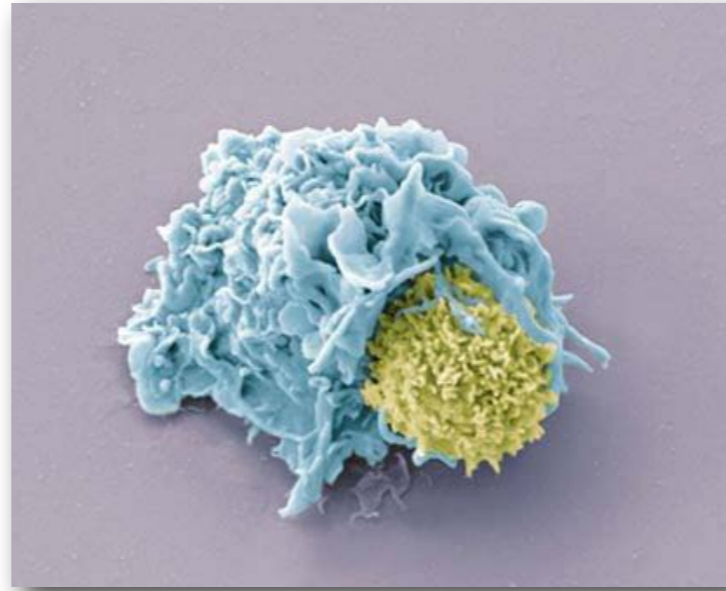


Module d'Immunologie Moléculaire

3eme Année Licence Génétique
Département de Biologie Physico-chimique
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Année universitaire 2024-2025
Dr A.Ghidouche

Programme



I. Introduction Générale

II. Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

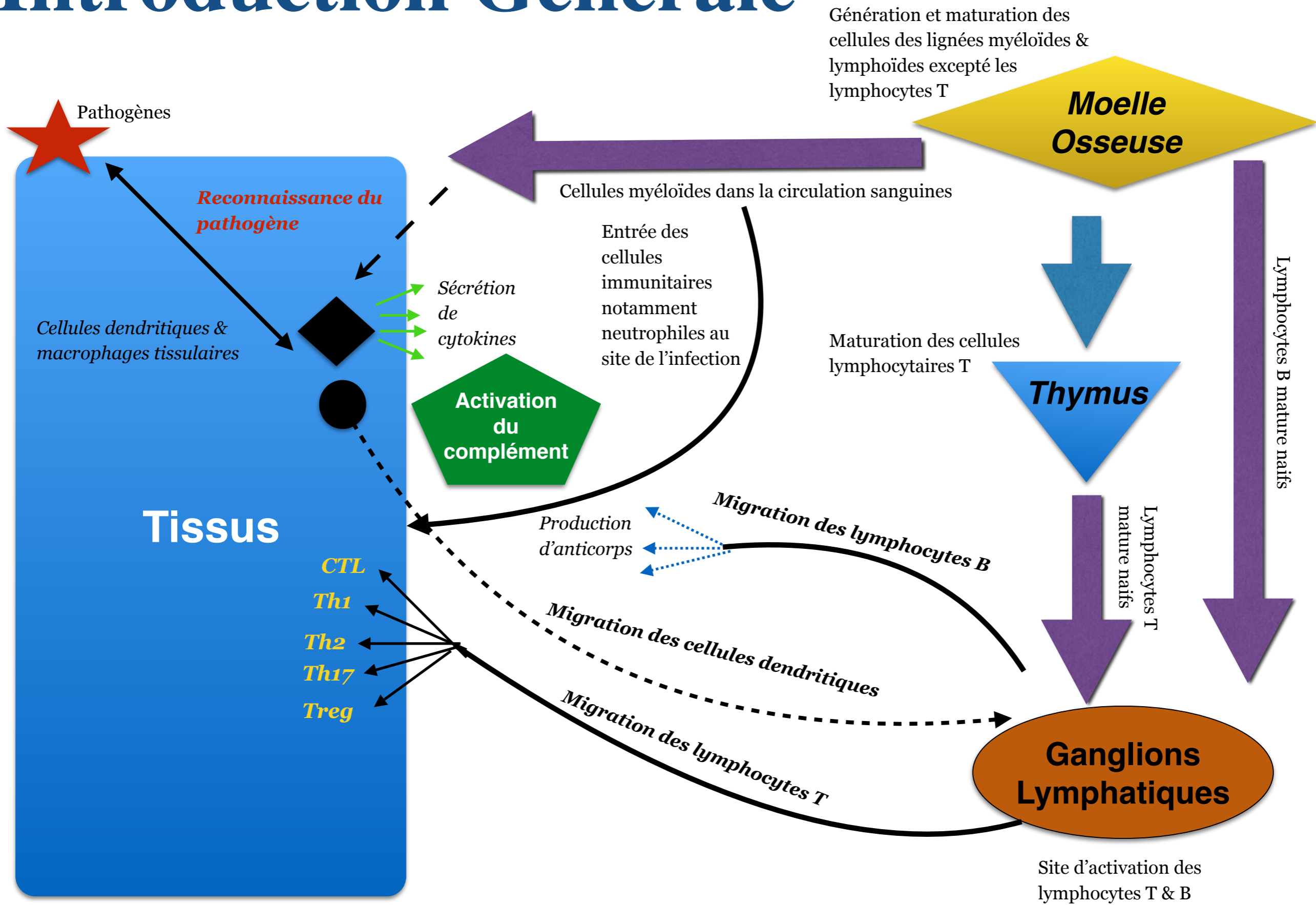
III. Bases géniques de l'ontogénie des cellules immunitaires

IV. Mécanismes moléculaires de la maturation des cellules immunitaires T et B

-phénomènes moléculaires de la génération des lymphocytes B

-phénomènes moléculaires de la génération des lymphocytes T

Introduction Générale



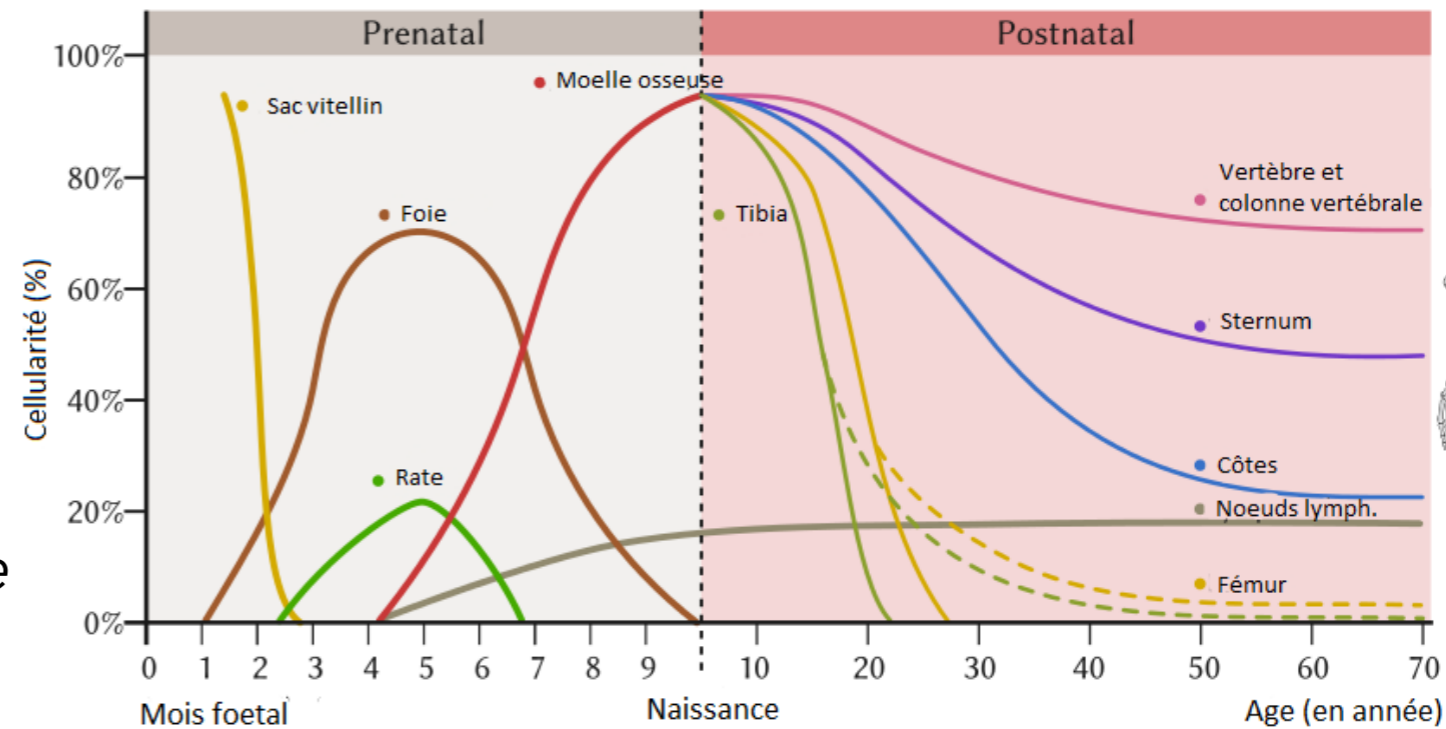
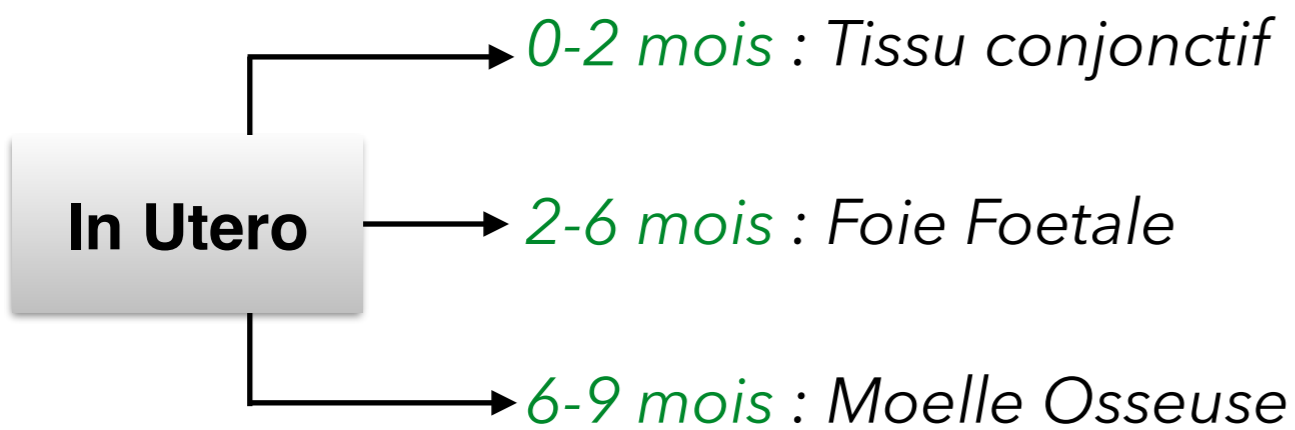
Introduction Générale

Comment est formé le système immunitaire dans sa grande diversité ?

Introduction Générale

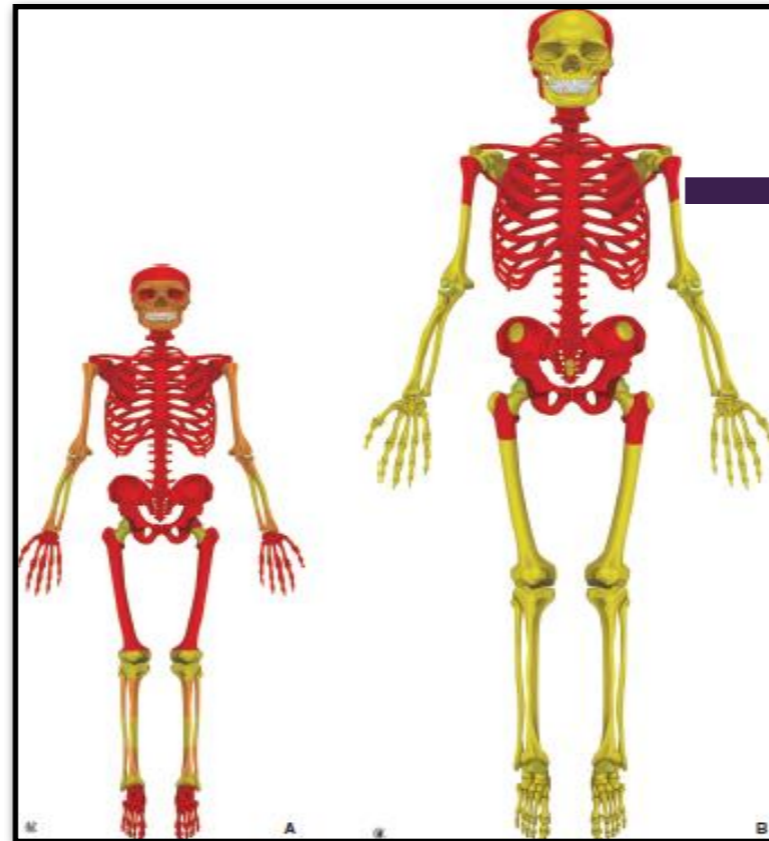
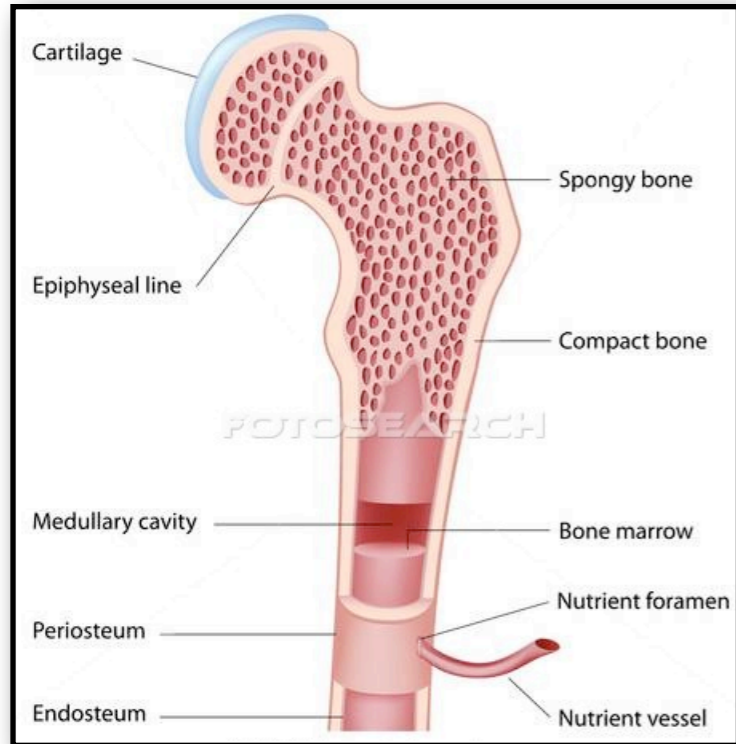
Lieux de formation des cellules immunitaires

Le lieu de formation des cellules immunitaires est dépendant du stade de développement



Après la Naissance Exclusivement au niveau de la **Moelle Osseuse**

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



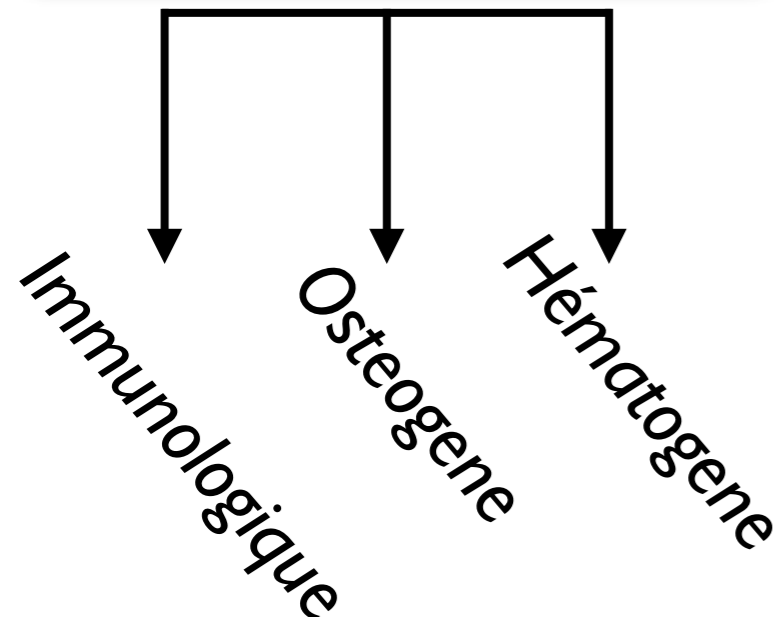
- Os courts & plats
- $\approx 4\%$ de la masse corporelle

➔ **Hématogène**

Erythroblastes/Globules rouges/
Cellules myéloïdes

Vascularisation dense

➔ **Adipeuse**



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

Lamelle d'os spongieux

- **Ostéoblastes**

Synthèse et de minéralisation de la matrice osseuse

Synthèse de protéines matricielles (fibronectine, ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine, sialoprotéine osseuse)

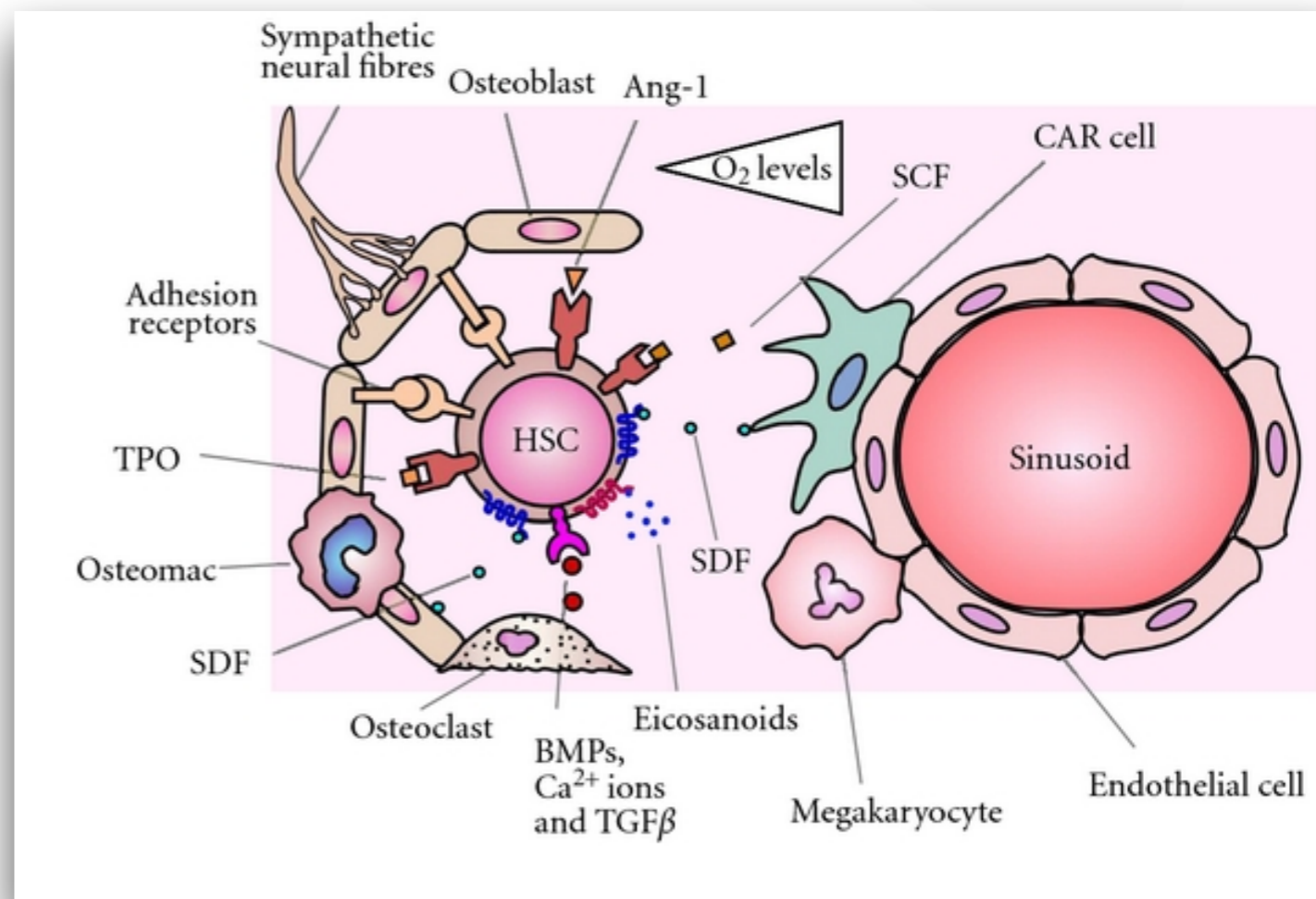
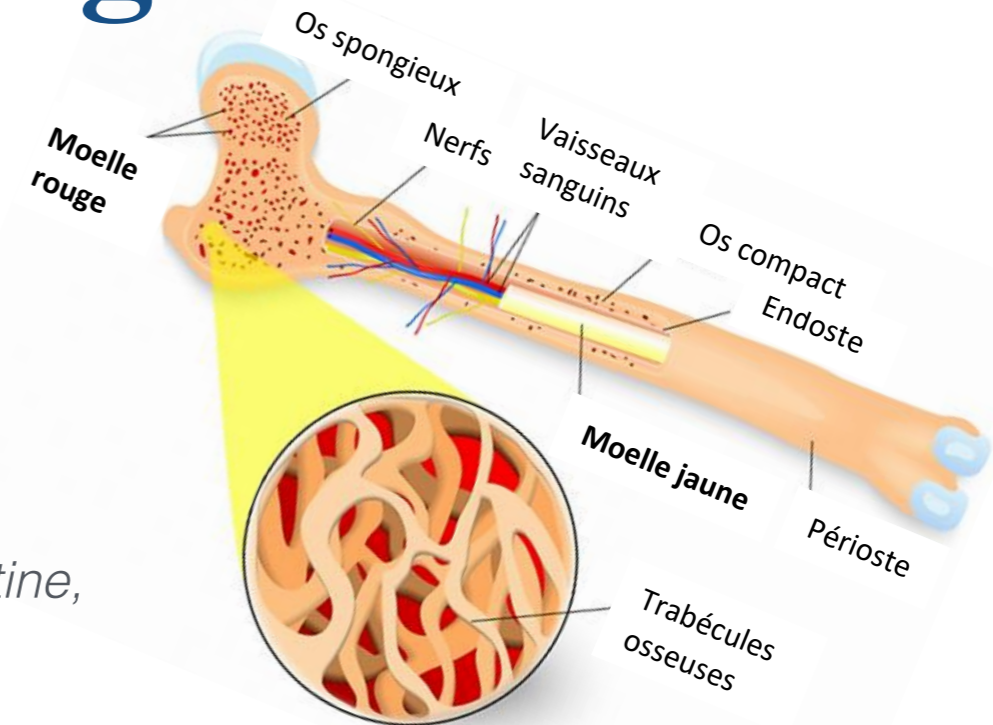
- **Ostéoclastes**

Acteur principal de la résorption osseuse

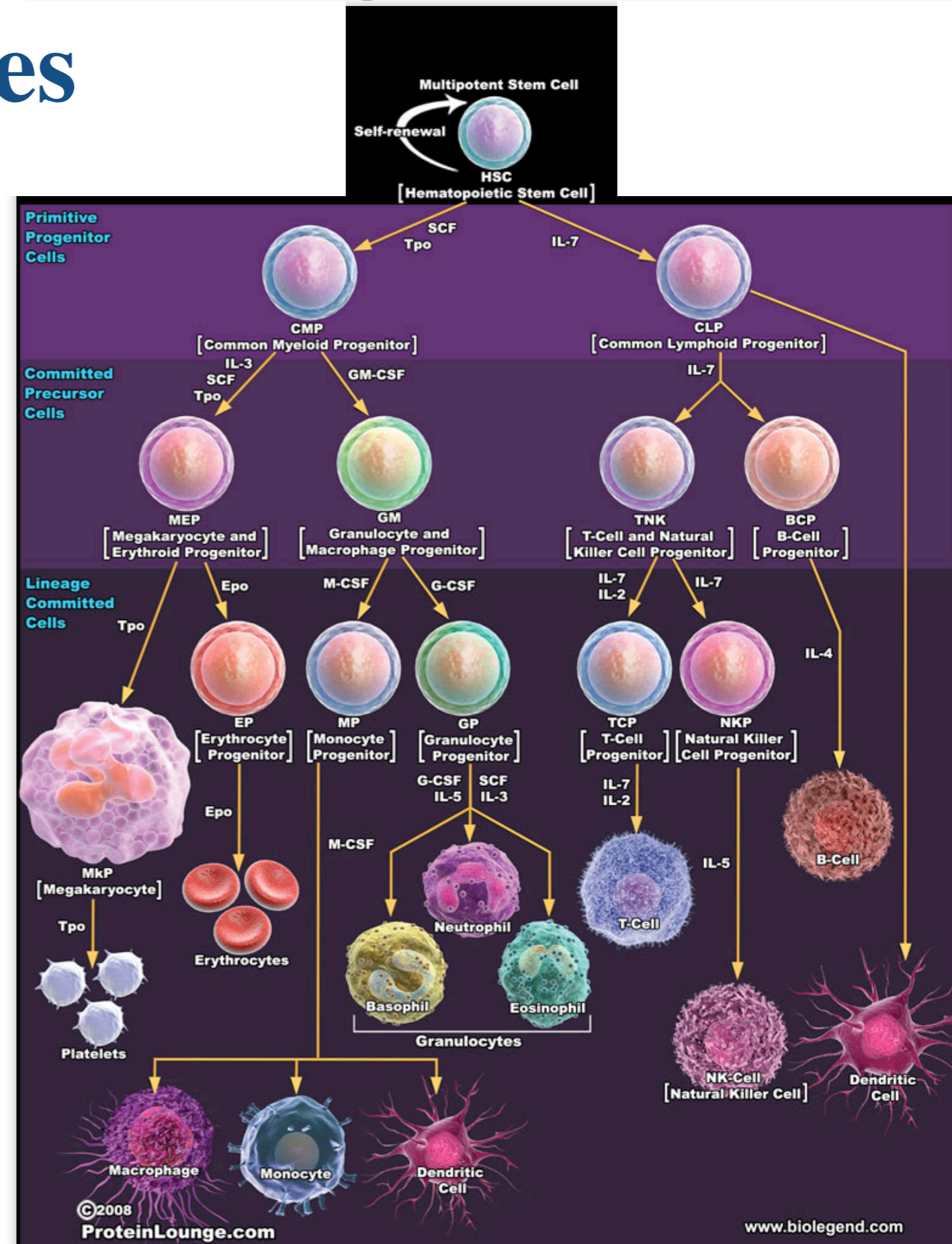
Micro-environnement médullaire

- **Matrice extra-cellulaire:** collagène/ proteoglycanes/ Glycoprotéines d'adhérence

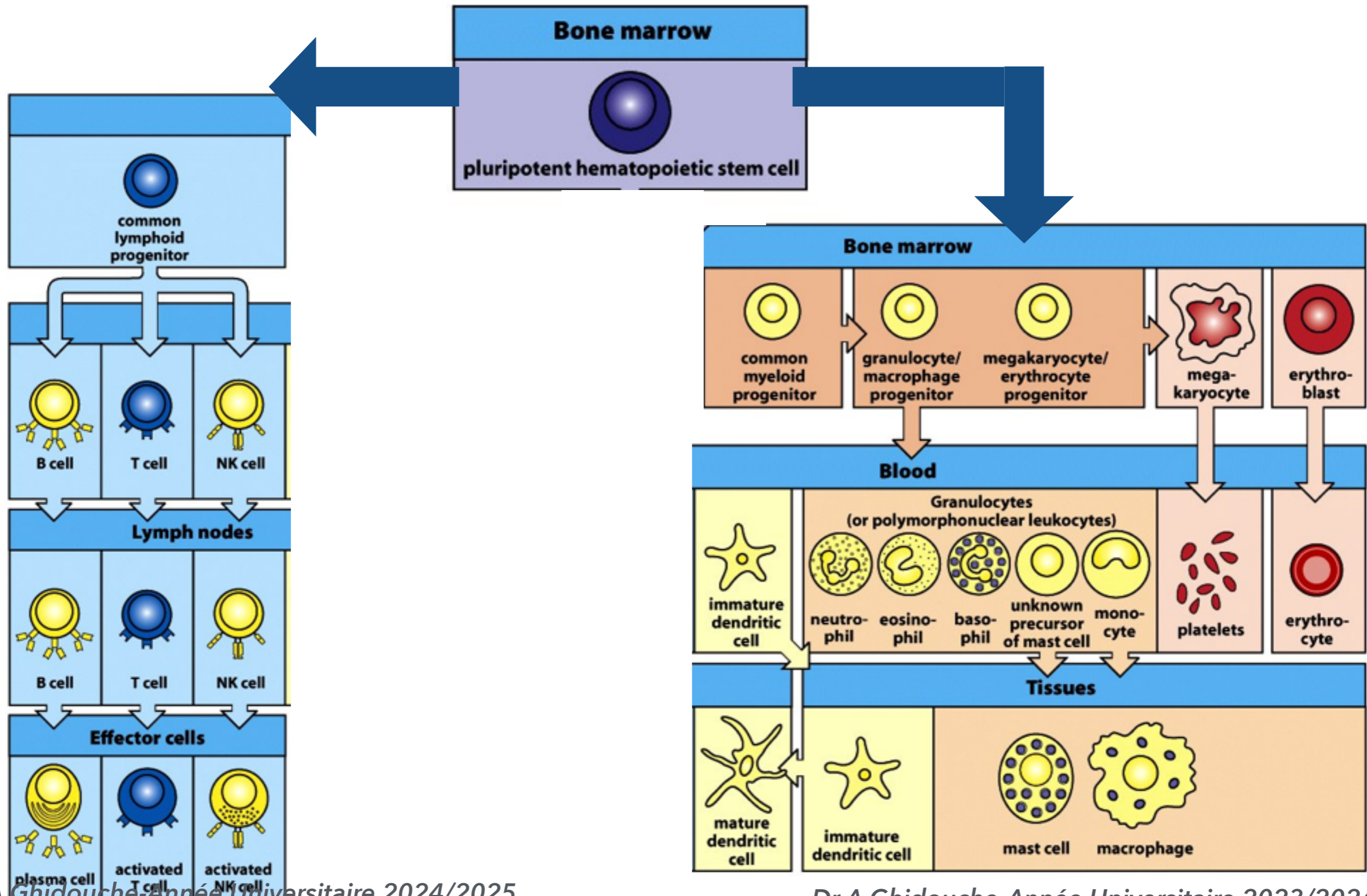
- **Cellules stromales:** Fibroblastes/Macrophages/ Adipocytes



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

Communication cellulaire

✓ La communication entre les différentes cellules du système immunitaire, mais aussi entre les cellules du système immunitaire et les cellules stromales de la moelle osseuse & thymus; est réalisée grâce à des molécules spécifiques. Il existe (02) deux types de molécules : **membranaires & solubles.**

✓ Cytokines

- Molécules solubles avec un poids moléculaire compris entre 8 & 80kDa.
- Possèdent des récepteurs spécifiques et ont un mécanisme d'action autocrine & paracrine
- Agissent durant l'immunité innée & adaptative
- Subdivisées en plusieurs groupes :

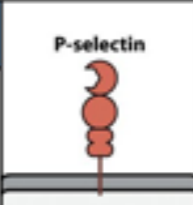
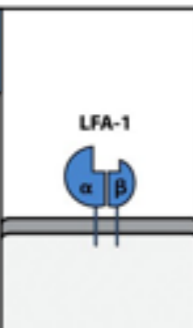
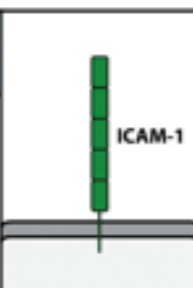
Groupe	Abréviation	Exemple	Rôle
Interleukine	IL	IL-1 → IL-38	Inflammation / Allergie / Maturation lymphocytaire
Interféron	INF	INF- α /INF- β /INF- γ / INF- λ	Maturation lymphocytaire / réponse anti-virale & anti-microbienne / Auto-immunité
Chimiokine	/	CCL1 → CCL28 CXCL1 → CXCL28 CXXCL	Migration leucocytaire et lymphocytaire
Facteur de nécrose tumorale	TNF	TNF- α / TNF- β	Réponse anti-virale et anti-microbienne (intra-cellulaire) / Activation des macrophages
Facteur de croissance de transformation	TGF	TGF- α / TGF- β	Régulation de la réponse immunitaire adaptative
Colony stimulating factor	CSF	M-CSF / G-CSF / GM-CSF	Stimulation et différenciation des progéniteurs

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ Molécules membranaires

Communication cellulaire

- Plusieurs sont des récepteurs des molécules solubles (cytokines)
- Permettent l'interaction Cellule-Cellule
- Mode d'action par interaction cellulaire Homophile ou Hétérophilique
- Mode d'action par interaction moléculaire Homodimérique ou Hétérodimérique
- Exprimées aussi par d'autres cellules non immunitaires
- Certaines sont spécifiques des cellules immunitaires voire même d'un type cellulaire particulier
- Nomenclature : CDn (*Cluster of Differentiation*)
- Selon la structure, nous avons :

		Name	Tissue distribution
Selectins		P-selectin (PADGEM, CD62P)	Activated endothelium and platelets
		E-selectin (ELAM-1, CD62E)	Activated endothelium
Integrins		$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1, CD11a:CD18)	Monocytes, T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells
		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrophils, monocytes, macrophages
		$\alpha_X\beta_1$ (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Dendritic cells, macrophages, neutrophils
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d:CD29)	Monocytes, macrophages
Immunoglobulin superfamily		ICAM-1 (CD54)	Activated endothelium
		ICAM-2 (CD102)	Resting endothelium, dendritic cells
		VCAM-1 (CD106)	Activated endothelium
		PECAM (CD31)	Activated leukocytes, endothelial cell-cell junctions

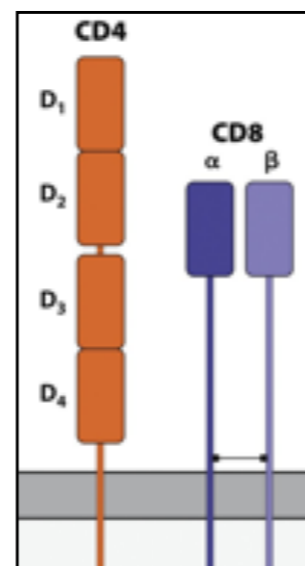
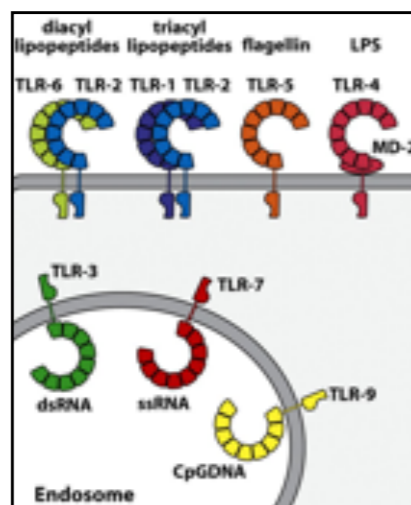
Groupe	Caractéristiques
Superfamille des Ig	Partie extracellulaire de type immunoglobuline / Indépendance au Ca ²⁺
Sélectines	Récepteurs des oligosaccharides / Dépendance au Ca ²⁺
Intégrines	Rôle dans l'adhérence cellulaire / Constitués de 02 sous unités (α , β)
Cadhérines	Rôle dans l'adhérence cellulaire / Dépendance au Ca ²⁺

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

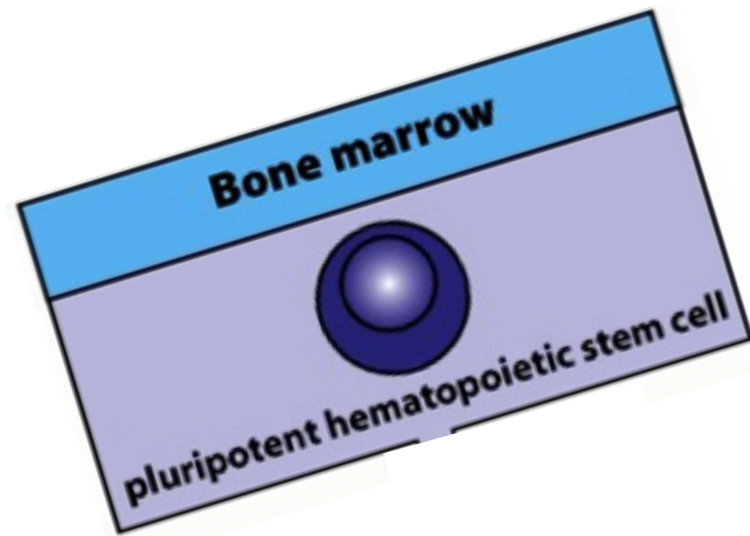
Communication cellulaire

☑ Molécules membranaires

Molécule	Localisation cellulaire	Rôle
CD34	Cellule souche hématopoïétique	interaction avec les Sélectines
CD2	Lymphocytes T, cellules NK	Molécule d'adhérence
CD3	Lymphocytes T	Associé aux TCR
CD4	Sous-population de Lymphocytes T	Co-récepteur aux molécules de CMH
CD8	Sous-population de Lymphocytes T	Co-récepteur aux molécules de CMH
CD11a	Lymphocytes, granulocytes, monocytes, macrophages	sous unité α de l'intégrine
CD14	Macrophages	Récepteur du LPS
CD19	Lymphocytes B	Co-récepteur : activation & maturation
CD20	Lymphocytes B	Formation de canaux Ca^{2+} et régulation de l'activation
CD56	Cellules NK	Molécule d'adhérence de type CAM
TLR	Macrophages	Reconnaissance des composantes bactérienne



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

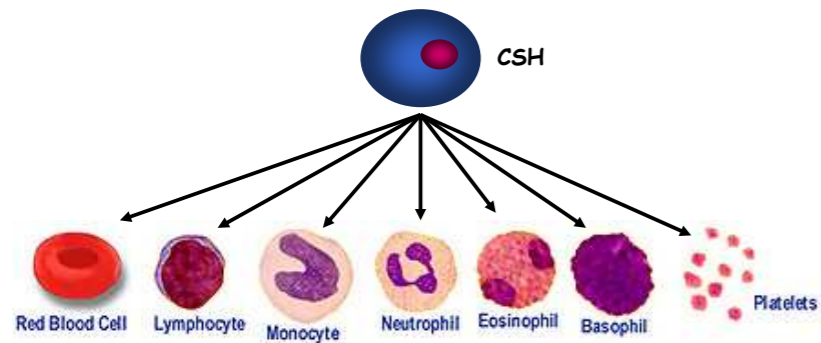


point de départ de la production de l'ensemble des cellules immunitaire

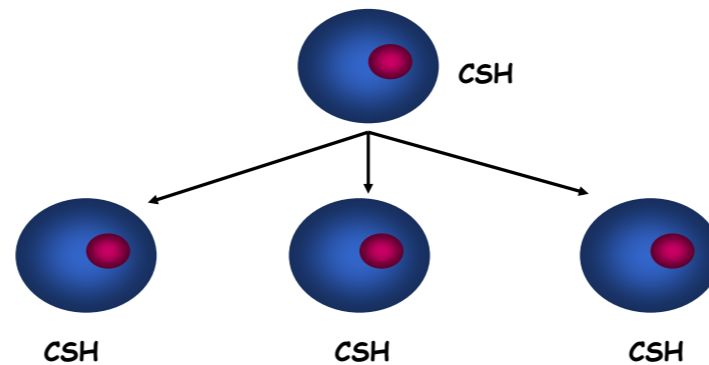
C'est quoi une cellule souche hématopoïétique ?

Cette cellules dont le progéniteur et l'hémangioblaste, possède les caractéristiques suivantes :

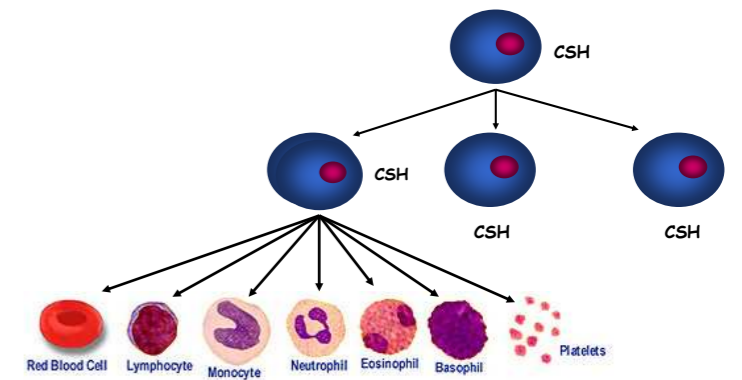
Totipotence



Auto-Renouvellement



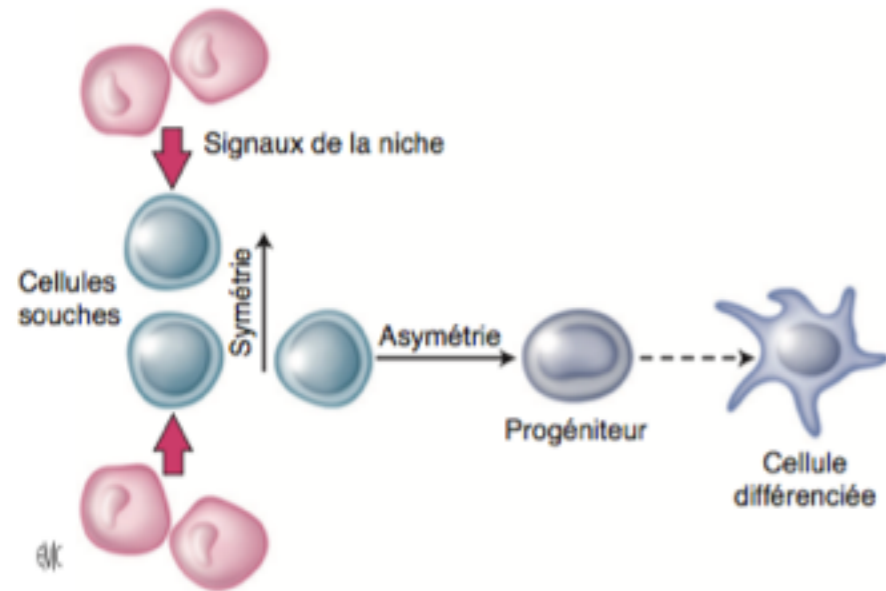
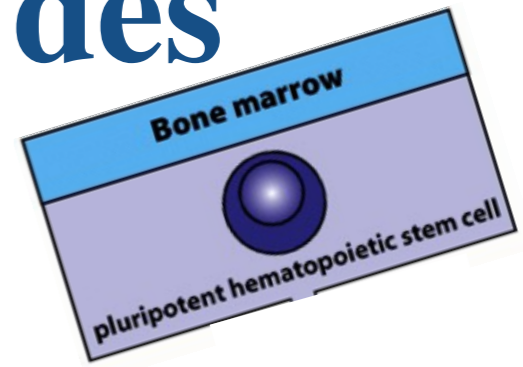
Division asymétrique & différenciation



Peu nombreuses : 0,01 à 0,05% de cellules médullaires

majorité en quiescence (10% en division)

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



Quels sont les récepteurs présents à la surface des Cellules Souches ?

- *CD34*
- *N-Cadhérines*
- *Intégrée VLA-4*
- *Récepteur de la voie NOTCH*
- *Récepteur c-Kit*
- *Flt-3*
- *CD110*

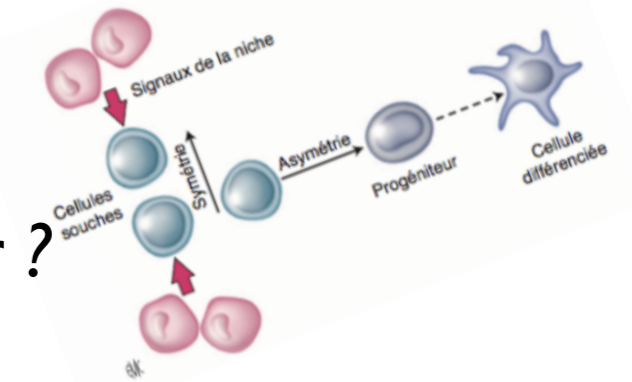
Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?

* **Parathormone/« paracrine PTH-related peptide » et calcium**

- *Action indirecte*
- *Induction de l'activation des ostéoblastes → Augmentation de l'expression de **Jagged-1***
- *Maintien de l'équilibre classique au niveau de la niche*
- *Stimulation de l'expression de *CXCL-12/IL-6* & *SCF* par les cellules stromales*

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?



* **Hypoxie**

- Action Directe
- Gradient de concentration de l'O₂ entre le milieu extérieur et la niche
- Activation de **HIF-1 α** (hypoxia-inducible factor 1, alpha)

* **Angiopoïétine**

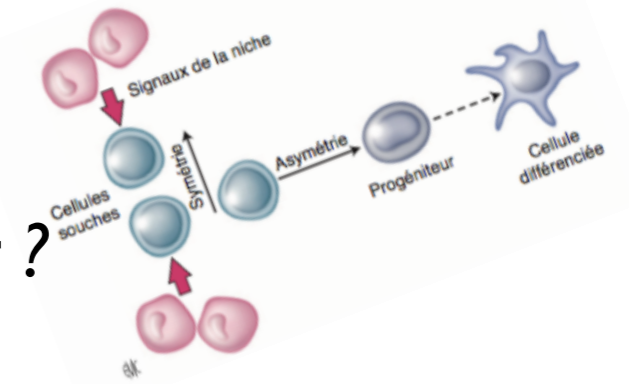
- Angiopoïétine-1 & Angiopoïétine-2
- Action Directe
- Interaction avec Tie-2
- Inhibition de l'expression de CXCR4, LFA-1, VEGFR1 et 2, & α -4-intégrines
- Augmentation de l'expression de β_1 -intégrines \longrightarrow Augmentation de l'adhérence et division symétrique

* **Thrombopoïétine**

- Production par les ostéoblastes
- Action Directe (récepteur CD110:MPL)
- Maintien des CSH en quiescence

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?



* **Ostéopontine**

- *Action Directe*
- *Interaction avec intégrines ou CD44*
- *Régulation du pool de CSH Moelle osseuse Vs circulant*

* **Bone morphogenic protein 4**

- *Membre de la SF du TGF- β_1*
- *Action Directe*
- *Rôle dans de le renouvellement du pool de CSH*
- *Rôle dans la différenciation des mégakaryocytes*

* **Annexine-2**

- *Expression par les ostéoblastes & cellules endothéliales*
- *Action Indirecte*
- *Ancrage du CXCL12 : création d'un gradient chimoattractant*

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

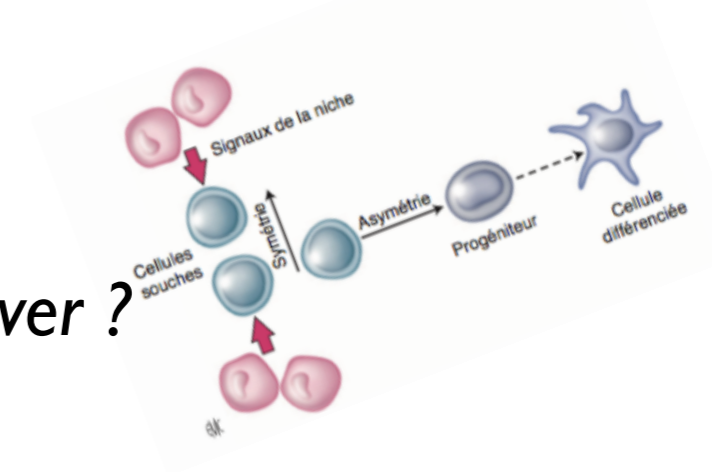
Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?

* **Norépinephrine**

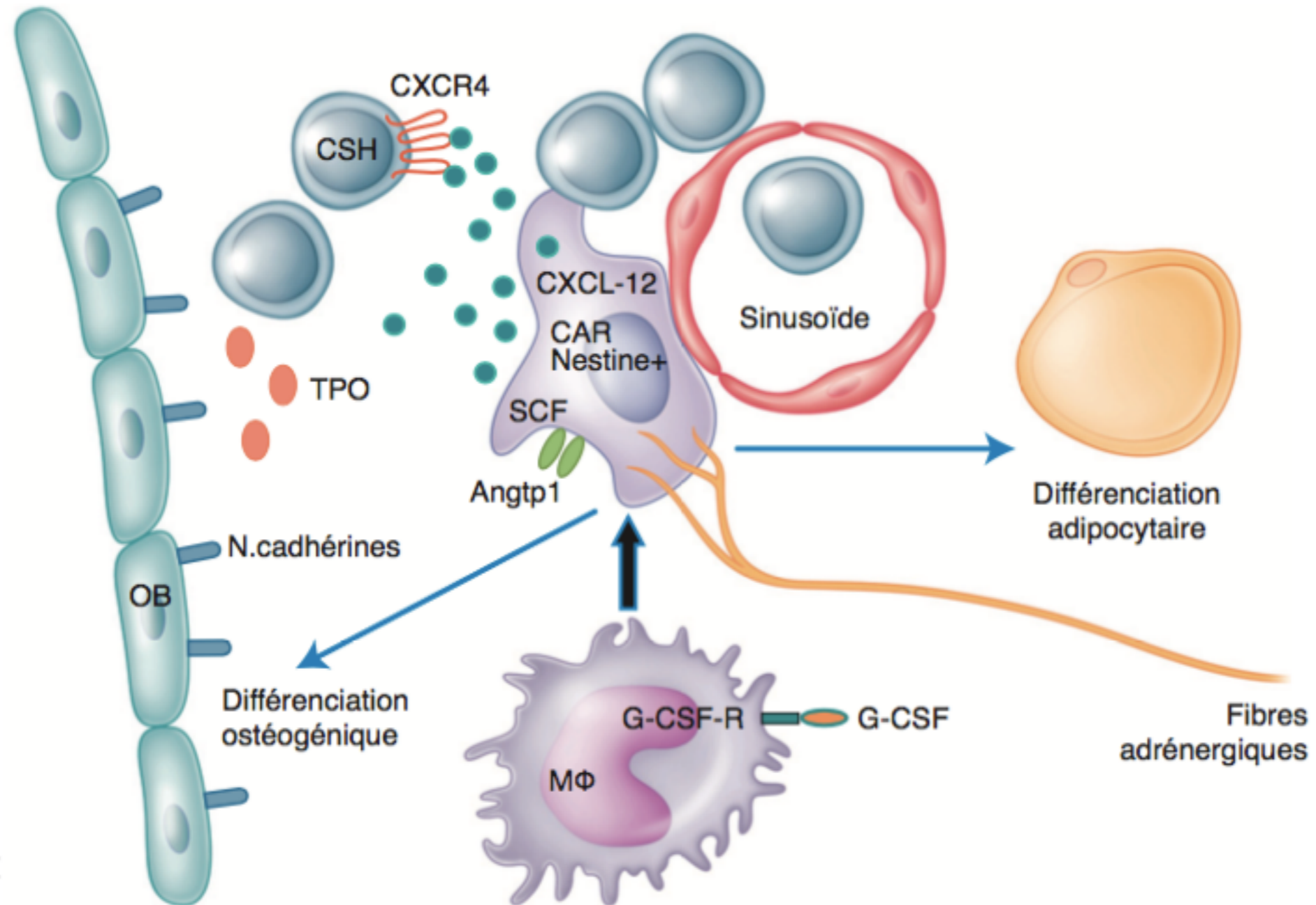
- *NT du système nerveux*
- *Action indirecte*
- *Induction de l'inhibition de la sécrétion de CXCL-12 par les ostéoblaste*
- *Impact sur la migration des cellules vers le sang circulant*
- *Régulation de la masse osseuse via les récepteurs β_2 adrénergiques*

* **Cellules Souches Mésoenchymateuses nestine+**

- *localisation péri-vasculaire*
- *Intermédiaire entre SNS & CSH*
- *Sécrétion de CXCL-12, SCF, angiopoïétine-1, IL- 7, VCAM1 & et ostéoprogétérine.*

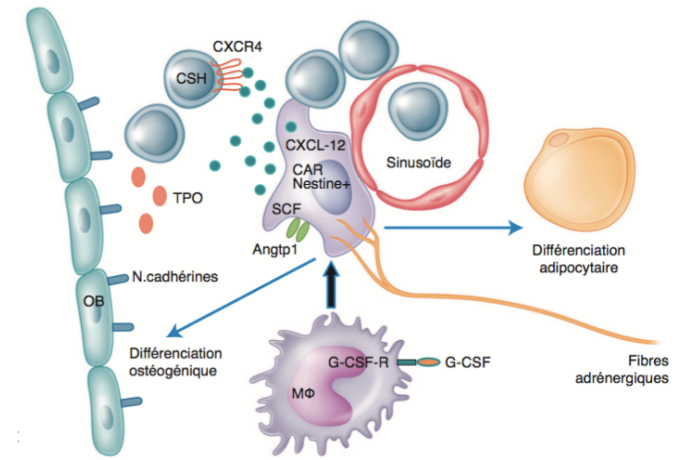


I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

En fonction du site d'action, les différents signaux peuvent être classés en :



◆ *Les facteurs multipotents*

Permettre la survie/différenciation des CSH.

IL 3 & GM-CSF (Colony Stimulating Factor)

◆ *Les facteurs de promotion*

Augmentation du nombre de CSH & sensibilisation à l'action des autres facteurs de croissance.

IL 1, l' IL 4, l' IL 6 & SCF.

◆ *Les facteurs restreints*

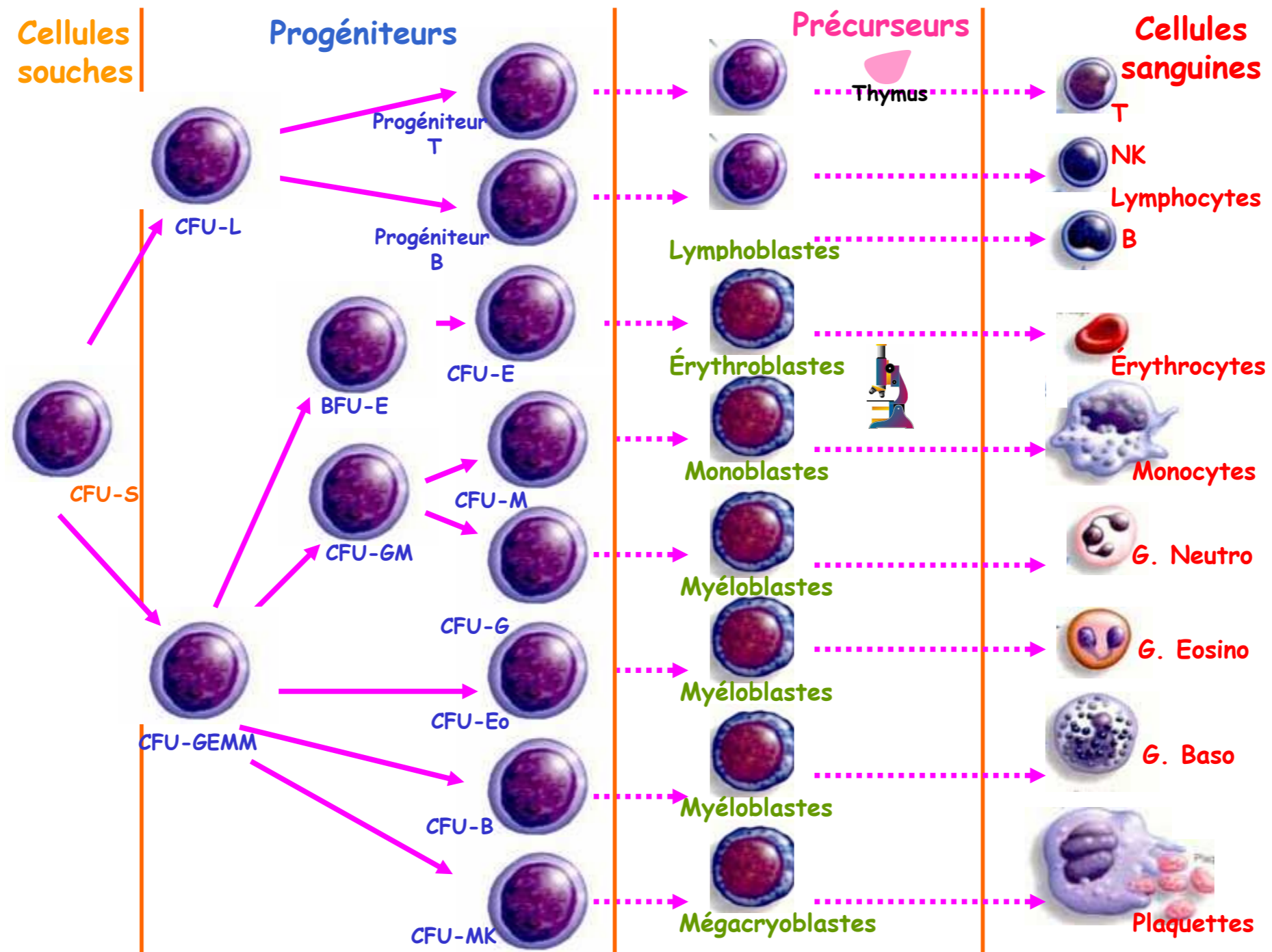
Action sur les CSH déjà engagées en favorisant la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.

G-CSF, le M-CSF, l'IL 4, l'IL 5, l'IL 6, l'EPO & TPO.

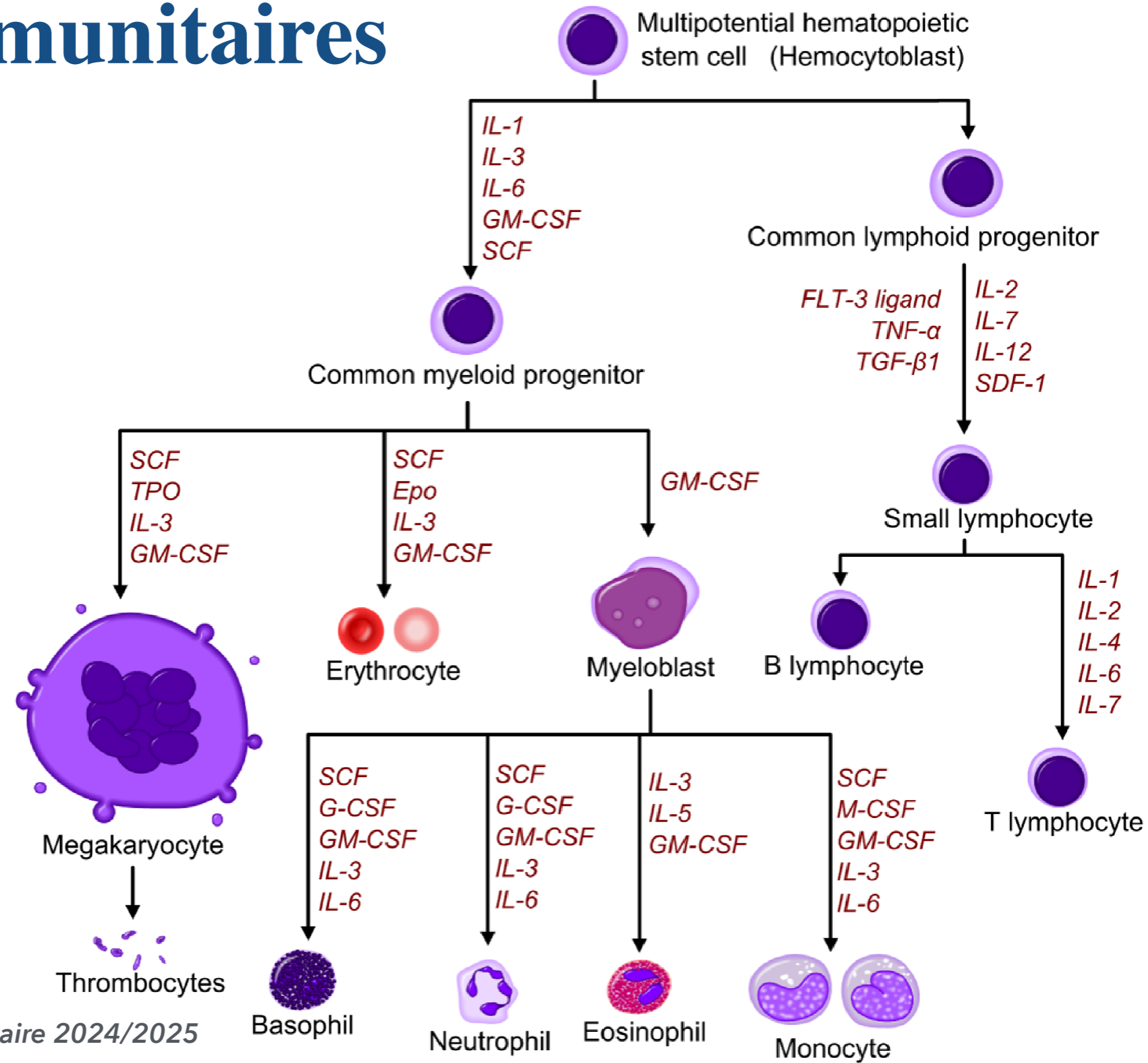
◆ *Régulateurs négatifs*

TGF-B, TNF-a, Interférons

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

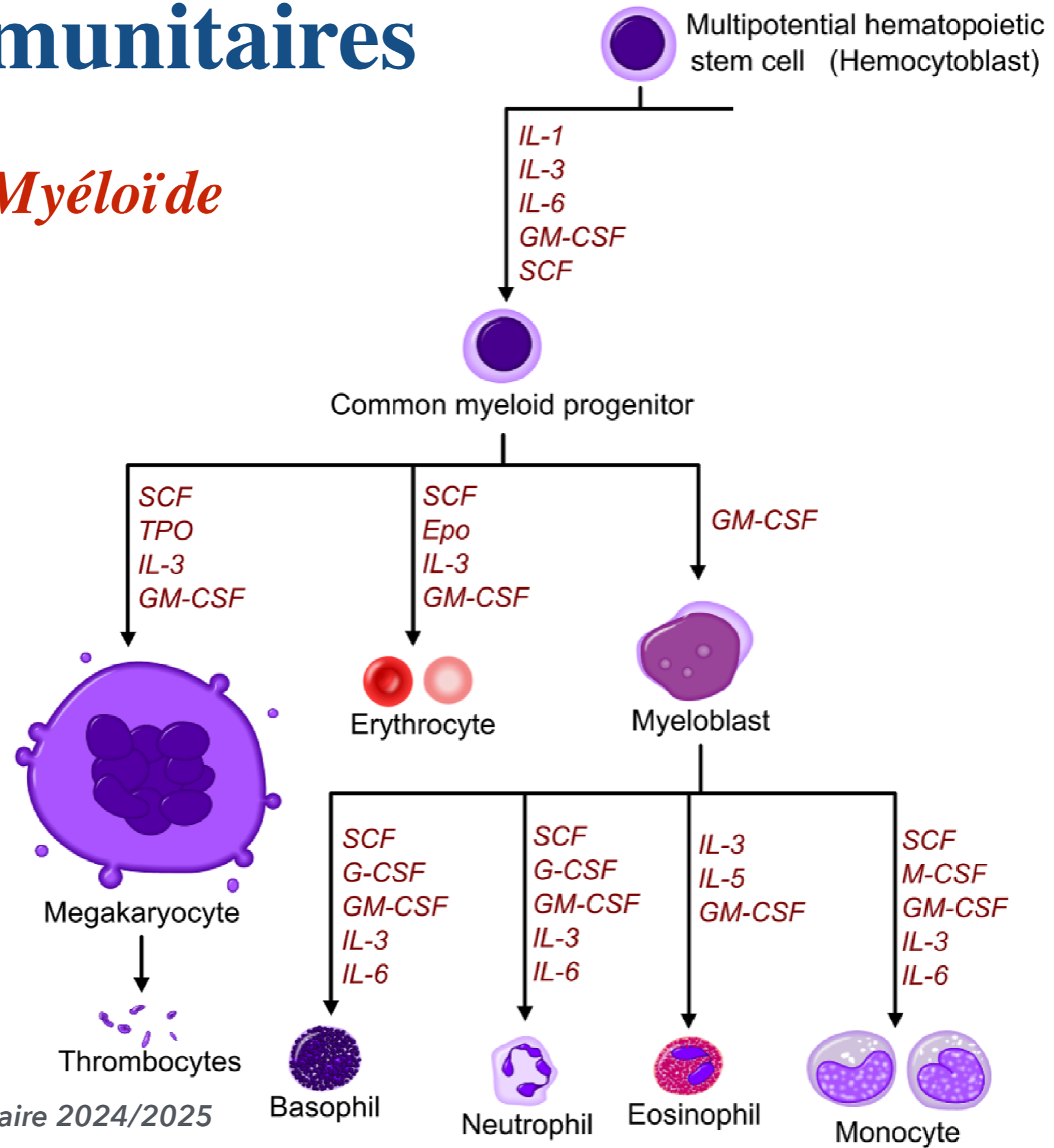


I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ La lignée Myéloïde



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

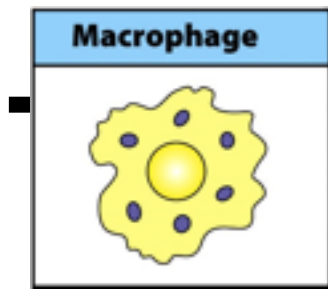
✓ *La lignée Myéloïde*

➔ *Progéniteur myéloïde commun*

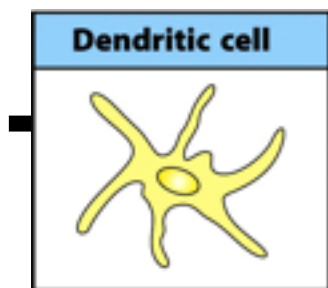
- Aussi dénommé - *dans les tests de culture in vitro*- **CFU-GEMM** (**C**olony **F**orcing **U**nit- **G**ranulocyte **E**rythrocyte **M**onocyte **M**egacaryocyte)
- Origine de la **myélopoïse**: Progéniteur de l'ensemble des cellules de la lignée myéloïdes, globules rouges et plaquettes
- Localisation au niveau de la niche hématopoïétique
- Résulte de l'action d'interleukines (IL-1/II-3 & II-6) & chimiokines (GM-SCF / SCF) sur la cellules souches hématopoïétique
- Phénotypiquement, caractérisée par : Lin-/CD34+/CD38+/HLA-DR+/CD45RA-
- sous l'action principale de facteur non immunologiques (EPO/TPO) → **MEP** (**M**egakaryocyte-**E**rythrocyte **P**rogenitor) : donne naissance au plaquettes et erythrocytes
- sous l'action principale de facteurs immunologiques (GM-CSF/IL) → **GMP** (**G**ranulocyte-**M**onocyte **P**rogenitor) : donne naissance aux monocytes et granulocytes

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

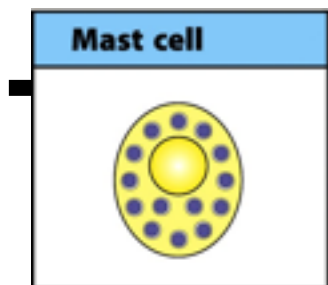
✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*



➔ **Macrophages** : Forme mature des **Monocytes**. La fonction principale est la **phagocytose**. Rôles dans l'immunité innée & adaptative, mais aussi présentation de l'antigène. Durée de vie longue.

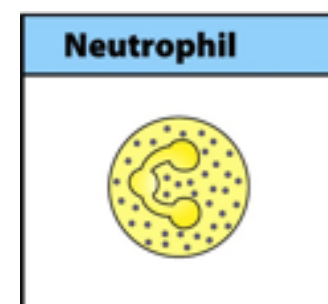


➔ **Dendritiques** : Caractérisées par des prolongements cytoplasmiques. Fonctions phagocytaires et micropinocytose. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T.

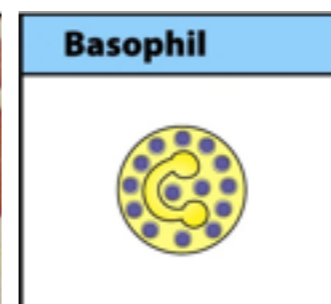
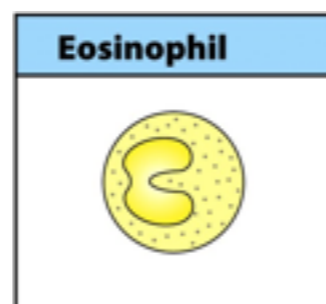


➔ **Mastocytes** : Rôle important dans la réaction allergique. Contiennent des granules, notamment de l'histamine.

➔ **Granulocytes** : Caractérisés par la concentration importante de granules et la forme du noyau. Durée de vie courte. Il existe trois (03) types :



Activité phagocytaire. Rôle important dans l'immunité bactérienne



Rôle dans l'immunité anti-parasitaire & réactions allergiques

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Monocyte/Macrophage

- Cellules phagocytaires mononuclées
- Constituent la 2eme ligne de défense
- Demi-vie longue

*Monocyte

- Taille de 10-20 μm
- 10% des cellules sanguines
- Noyau noyau excentré et cytoplasme riche en mitochondries et lysosomes
- Rôle particulièrement important dans destruction des pathogènes à prolifération suit à une activation par $\text{INF}\gamma$.
- Production de Cytokines *à des concentration plus importantes que les polynucléaires*
- Production de médiateurs de l'inflammation (*prostaglandines, $\text{TNF}\alpha$, IL-1B , IL-6 , VEGF , enzymes protéolytiques...*).
Production des ERO (espèces réactives à l'oxygène) *à des concentration moins importantes que les polynucléaires.*
- Transformation en macrophages dans les tissus.
- Existence de 2 types de monocytes :

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Monocyte/Macrophage

*Monocyte



Classique : Forme la plus abondante (90%).

Forte expression de CD14/ Absence d'expression de CD16/ expression du co-recepteur CCR2.

Forte activité inflammatoire et de phagocytose.

Production de la myéloperoxydase & IL-10

- 2 types de monocytes

Non-Classique :



Expression modérée/faible de CD14/ Expression de CD16 (FcγR1)/ Expression de molécules de CMH-II.

Capacité de différenciation en cellules dendritiques

Role dans la présentation antigénique.

Production de cytokines

Role dans réparation tissulaire et l'angiogenese

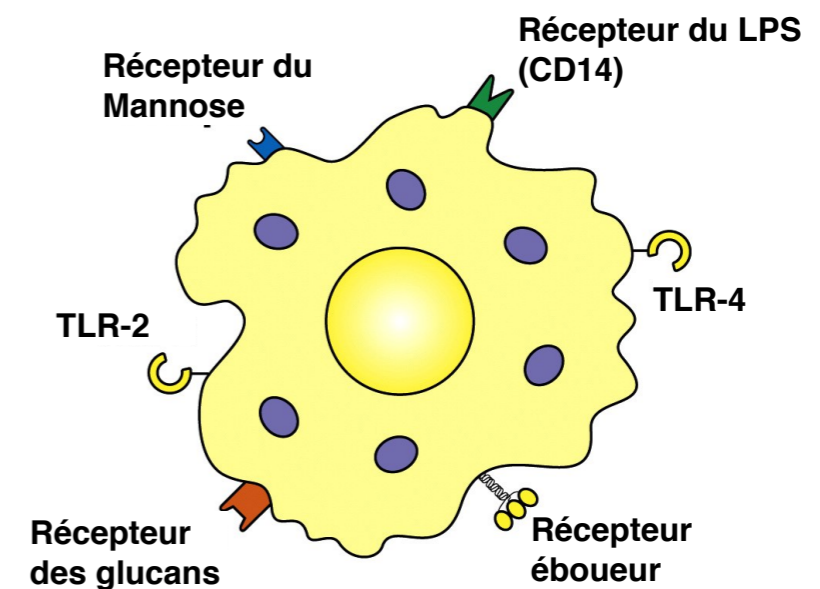
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Monocyte/Macrophage

*Macrophage

- Localisation tissulaire
- Forme épithélioïde & Taille de 25-50 μm
- Existents de nombreux types en fonction du tissu (*Macrophages alvéolaires* (poumon) /Cellules de **Küpf**er (foie)/Cellules *microgliales* (cerveau) /**Ostéoclastes** (os)/Cellules *mésangiales* (rein))
- Elimination des pathogène par phagocytose & pinocytose
- Rôle dans la présentation antagonique et métabolisme des lipides.
- Expression du CD14/CMH-II
- Expression de recruteurs aux anticorps (CD16 & CD32)
- Expression de molécules d'adhérences (CD54)
- Expression de récepteurs aux molécules du système du complement (CD35/CD11b)



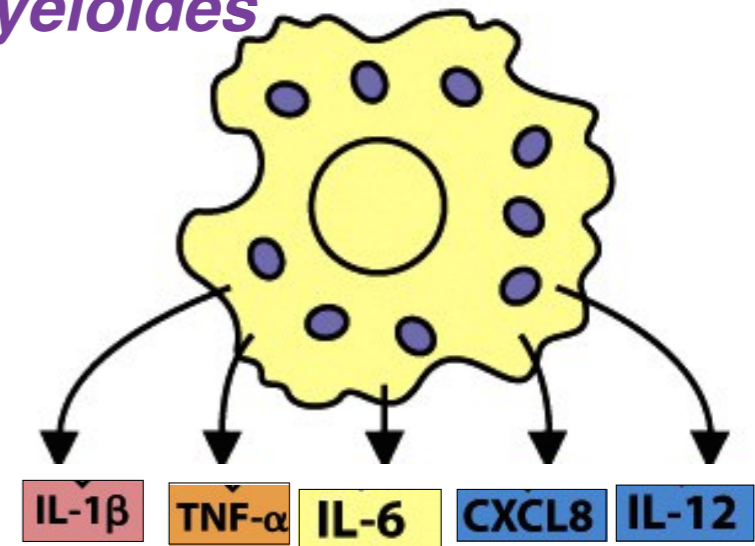
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Monocyte/Macrophage

*Macrophage

- Production de Prostaglandine, Leucotrienes & Cytokines
- En fonction du microenvironnement le rôle peut être **pro** ou **anti**-inflammatoire
- Rôle dans la réparation tissulaire post-inflammatoire
- selon l'environnement cytokinique, les macrophage se différencient en deux types différents :



➔ **Macrophage M1** : Macrophage à activation classique

Fonction pro-inflammatoire

Présence dans un contexte inflammatoire et sous action de l'INF γ

Action contre les micro-organismes à multiplication intracellulaire

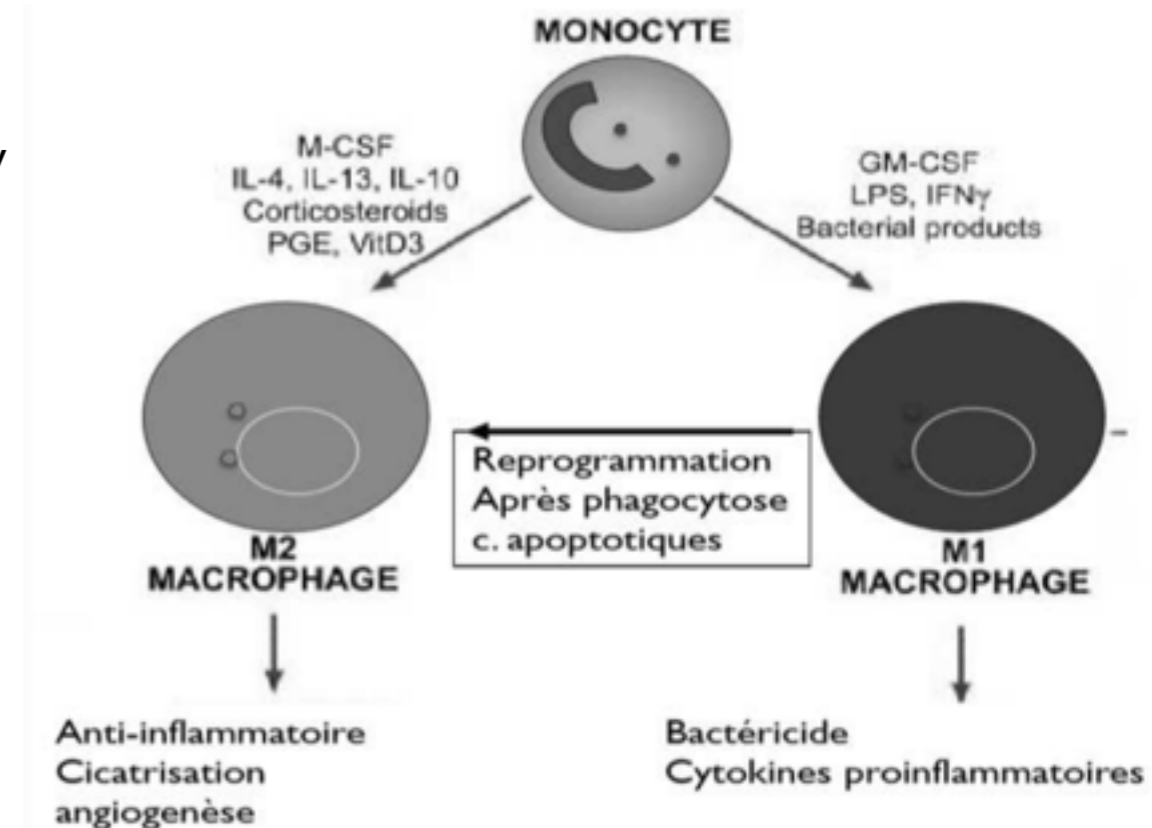
➔ **Macrophage M2** : Macrophage à activation alternative

Fonction anti-inflammatoire

Dérivent sous l'action de l'IL-13 & IL-14

Rôle dans la cicatrisation et l'angiogenese

Rôle dans le retour à l'homéostasie tissulaire



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Mastocytes

- Taille d'environ 30µm
- Densité vésiculaire importante au niveau du cytoplasme
- les vésicules contiennent de l'histamine, héparine, tryptase & médiateurs lipidiques
- Expression de CD123 (IL-3R)
- Absence d'expression de CD25 (IL-2R)
- Expression de récepteurs aux anticorps FcεRI & FcγR-II(CD32)
- Expression de molécules d'adhérences : Siglec-3(CD33)/CD45
- Expression de récepteurs aux molécules du système du complément (CD11b)
- Expression de c-kit(CD117)
- Absence d'expression de molécules HLA
- Secretion d'IL-1 & IL-10
- Rôle majeur dans les phénomènes d'hypersensibilité de type I (réactions allergiques) & dans les processus inflammatoires

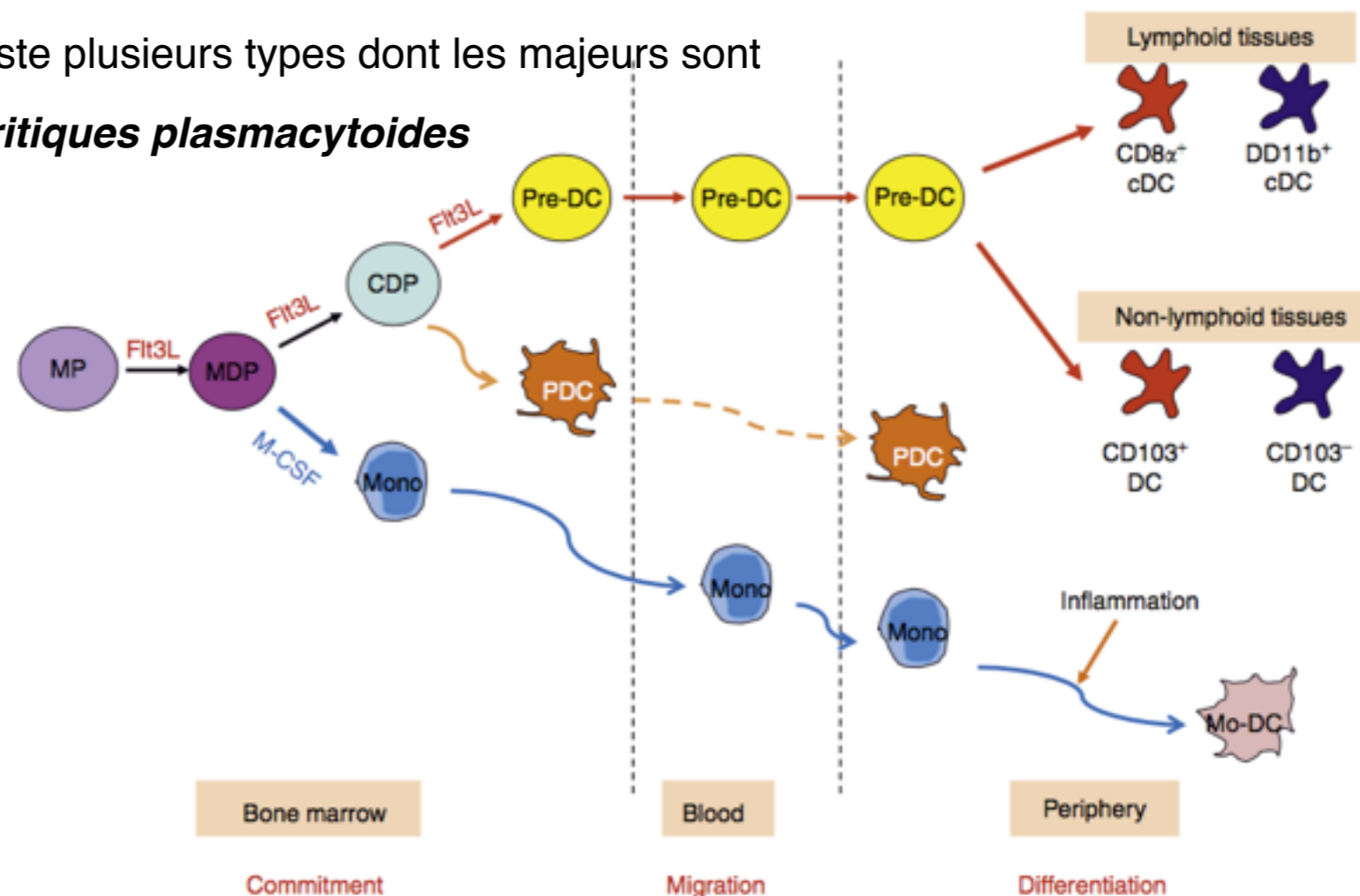
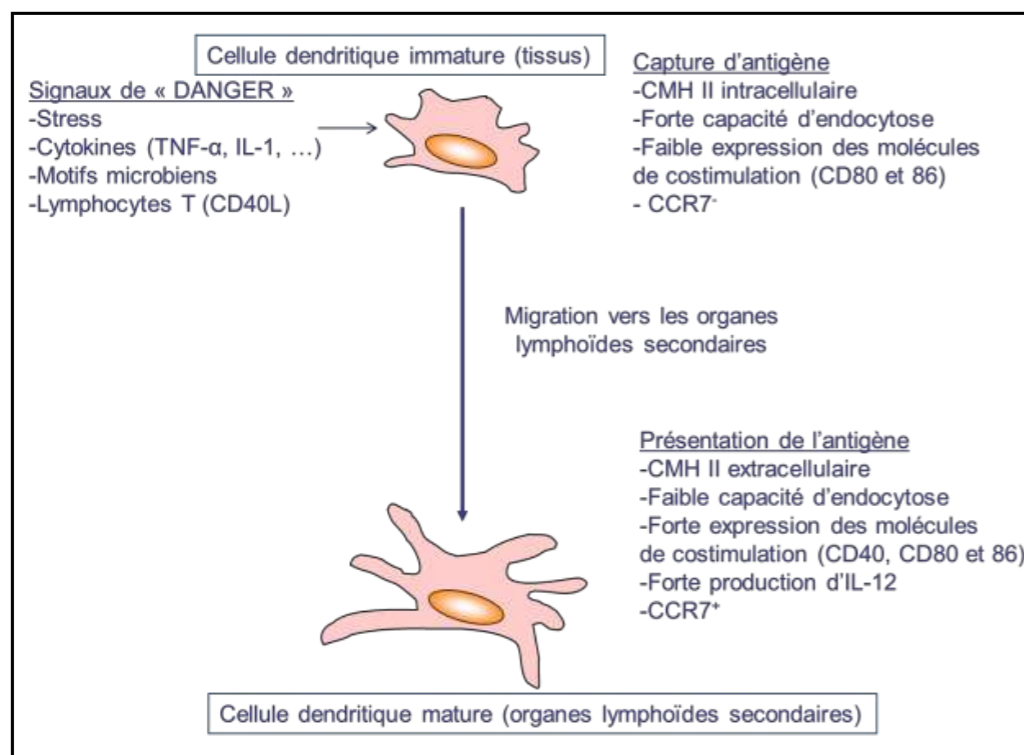
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Cellules dendritiques

- Peuvent provenir de nombreux processus de maturation de cellules
- Plusieurs formes, mais la plus caractéristique est celle avec des prolongements cytoplasmiques (comme les dendrites des neurones).
- Taille variable selon l'état d'activation
- pont entre l'immunité innée et immunité adaptative (phagocytose/pinocytose & présentation antigénique)
- d'un point de vu fonctionnel et phénotypique, il existe plusieurs types dont les majeurs sont

Cellules dendritiques myéloïdes & Cellules dendritiques plasmacytoïdes



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Cellules dendritiques

- *Phenotype & fonction*

Conventional DC

Human
CD141⁺
CLEC9A⁺
CD11b⁻
XCR1⁺
TLR3⁺
FLT3⁺
CD11c^{low}



- Cross-presentation
- MHC class I-restricted antigens
- CD8⁺ T cell responses

Human
CD11c^{hi}
CD11b⁺
CD1c⁺
CD1a⁻ (blood)
CD1a⁺ (tissue, lymph node)



- MHC class II-restricted antigens
- CD4⁺ T cell responses

Monocyte-derived DC

Human
CD14⁺
CD11b⁺
CX₃CR1⁺
CD209⁺



- TNF
- iNOS
- Bacterial antigens
- Secondary immune responses

Plasmacytoid DC

Human
CD123⁺
CD303⁺
CD304⁻
TLR7
TLR9



- Type I interferons
- Durable memory responses

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Granulocytes

- Tailles et granulosité importante
- forme atypique du noyau avec plusieurs lobes (polynucléaires)
- sur la base de la forme du noyau et de la granulosité, il existe 3 type : Neutrophile/Basophile/Eosinophile

***Basophile**

- Polynucléaire basophile= granulocyte basophile
- Cellules les moins présentes dans le sang (moins de 1% des cellules immunes)
- Taille d'environ 10µm
- Les granules des basophiles correspondent à l'Histamine & Héparine, mais **absence de d'enzymes lysosomales**
- Expression de récepteur membranaire pour les IgE (**FcεRI**) & Expression de CD123 (**IL-3R**)
- **Production d'IL-4**
- Rôle dans la réponse allergique

à ne pas confondre avec les mastocytes!!!!

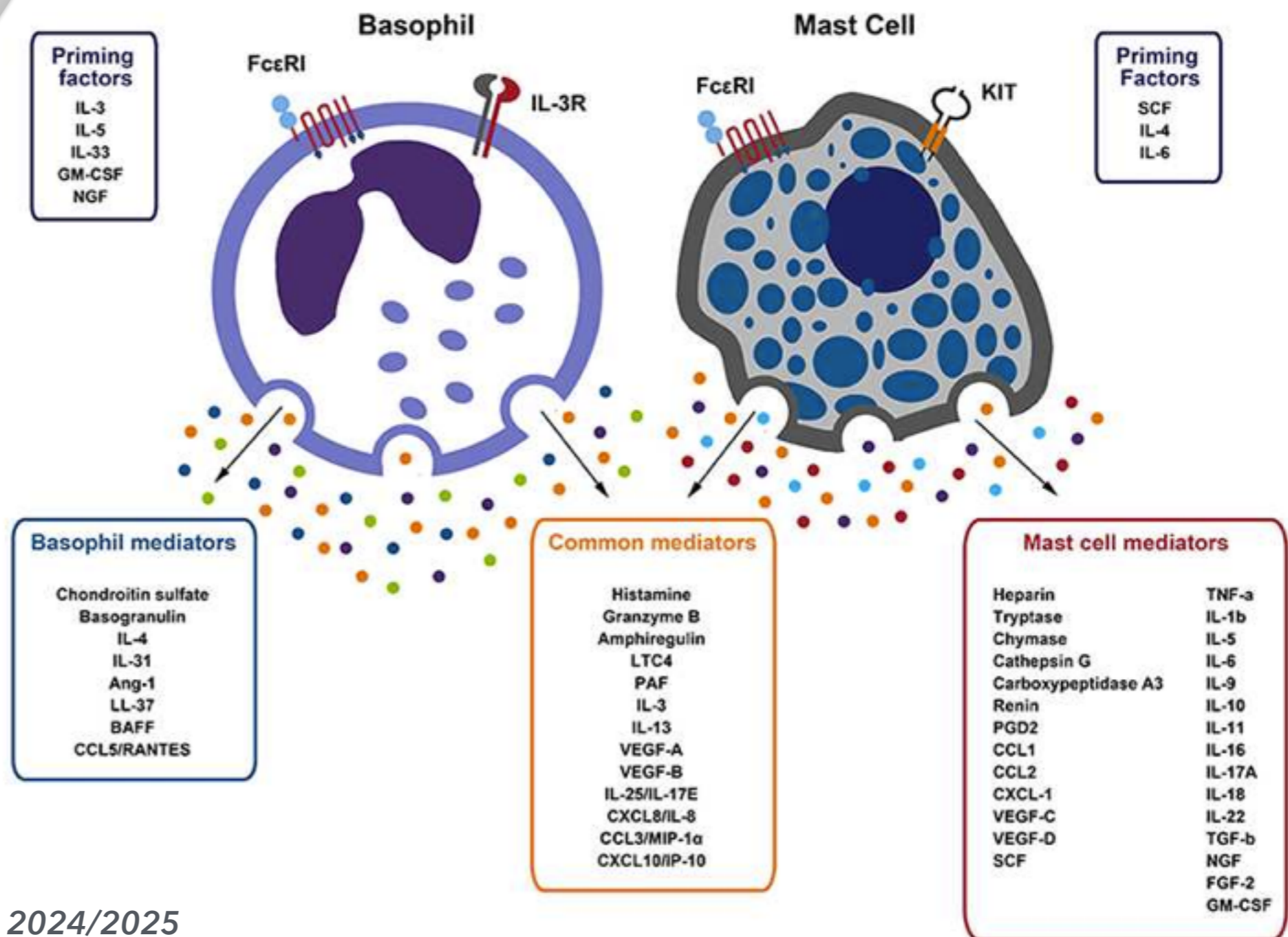
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Granulocytes

* **Basophile**

à ne pas confondre avec les mastocytes!!!!



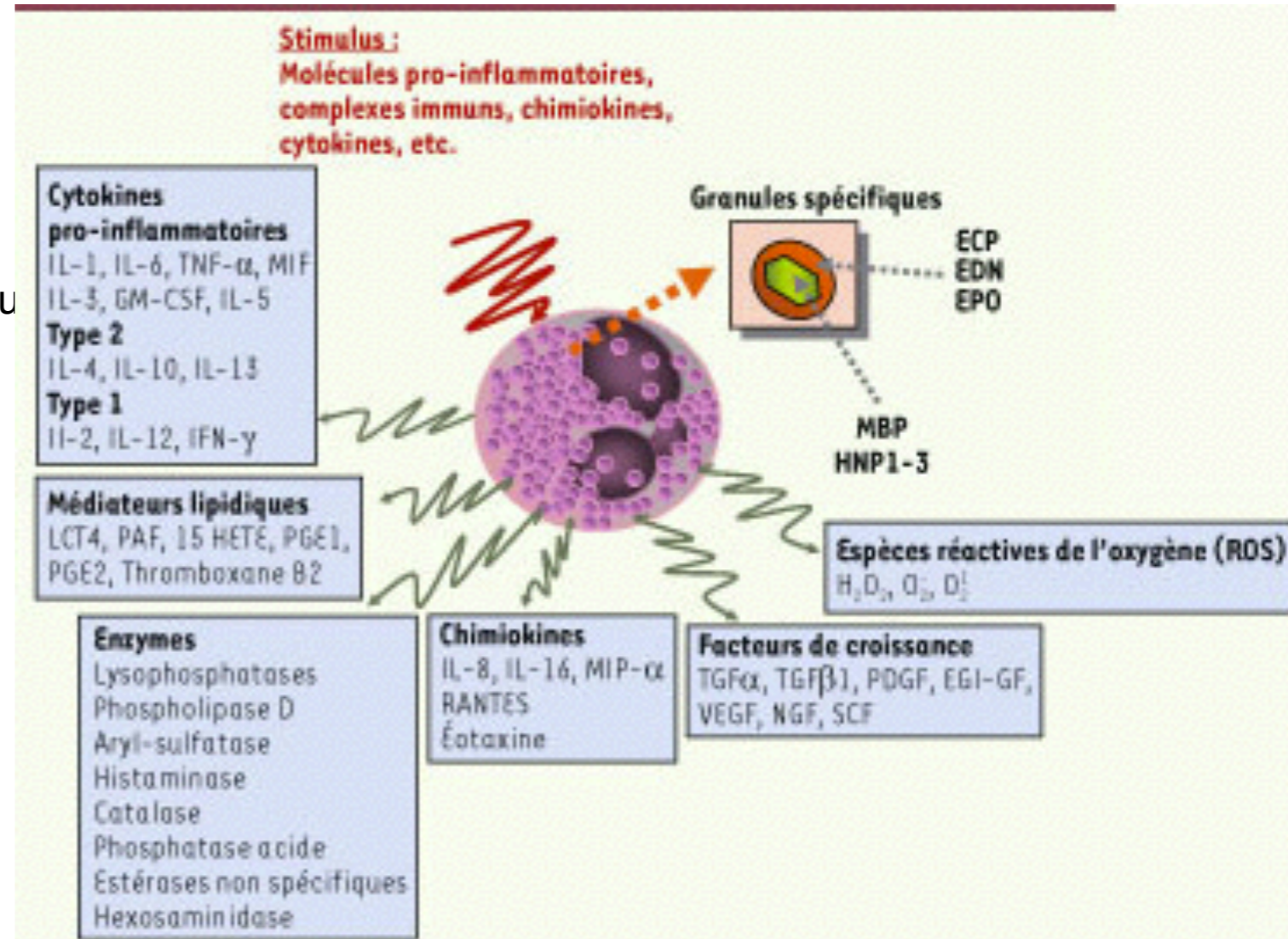
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Granulocytes

*Eosinophile

- Polynucléaire eosinophile = granulocyte eosinophile
- Représentent jusqu'à 3% des cellules mononucléées du sang
- Taille d'environ 10µm à 14µm
- Noyau bi-lobé
- Expression du CD123 et récepteur GM-CSF
- Les granules colorés par l'éosine
- Très présent dans l'épithélium digestif & pulmonaire
- Rôle important dans la destruction des complexes immuns (complexe antigène-anticorps)
- **Production de nombreux médiateurs**



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Granulocytes

*Eosinophile

- Rôle dans l'immunité anti-virale, bactérienne, parasitaire et mycosique

	Micro-organismes	Médiateurs cytotoxiques
Parasites	<i>S. mansoni</i>	MBP, ECP, EPO, H ₂ O ₂
	<i>T. cruzi</i>	MBP
	<i>T. spiralis</i>	MBP
	<i>B. malayi</i>	ECP, EDN, EPO
Bactéries	<i>S. aureus</i>	MBP, ECP
	<i>E. coli</i>	MBP, ECP, EPO
		Superoxyde
		ADN mitochondrial
	<i>Mycobacterium</i>	ECP, EPO, Alpha-défensines, ROS
	<i>Spirochaetes</i>	ADN mitochondrial
Virus	RSV/PVM	ECP, EDN
Champignons	<i>A. alternata</i>	EDN, MBP

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

Granulocytes

*Neutrophiles

- Population immunitaire la plus abondante dans le sang
- demi-vie courte (~ 10 heures)
- Taille d'environ 12µm à 18µm
- Noyau à 2 lobe (cellules jeunes) ou 4 lobes (cellules âgées)
- Premier type cellulaire migrant au site des réactions (réalisation de l'extravasation)
- Les granules contiennent des phosphatases alcalines et de la myéloperoxydase
- Rôle contre les infections bactériennes
- Expression de molécules d'adhérence CD11b (L-selectine) & CD18(integrine)
- Expression de récepteurs pour les anticorps (CD32a/CD16b/CD64)
- Expression du récepteur pour les molécules du système du complément (CD35)
- Capaciter à réaliser la phagocytose
- Acteur majeur des inflammations dues aux infections bactériennes, accumulation de débris cellulaires ou de toxines

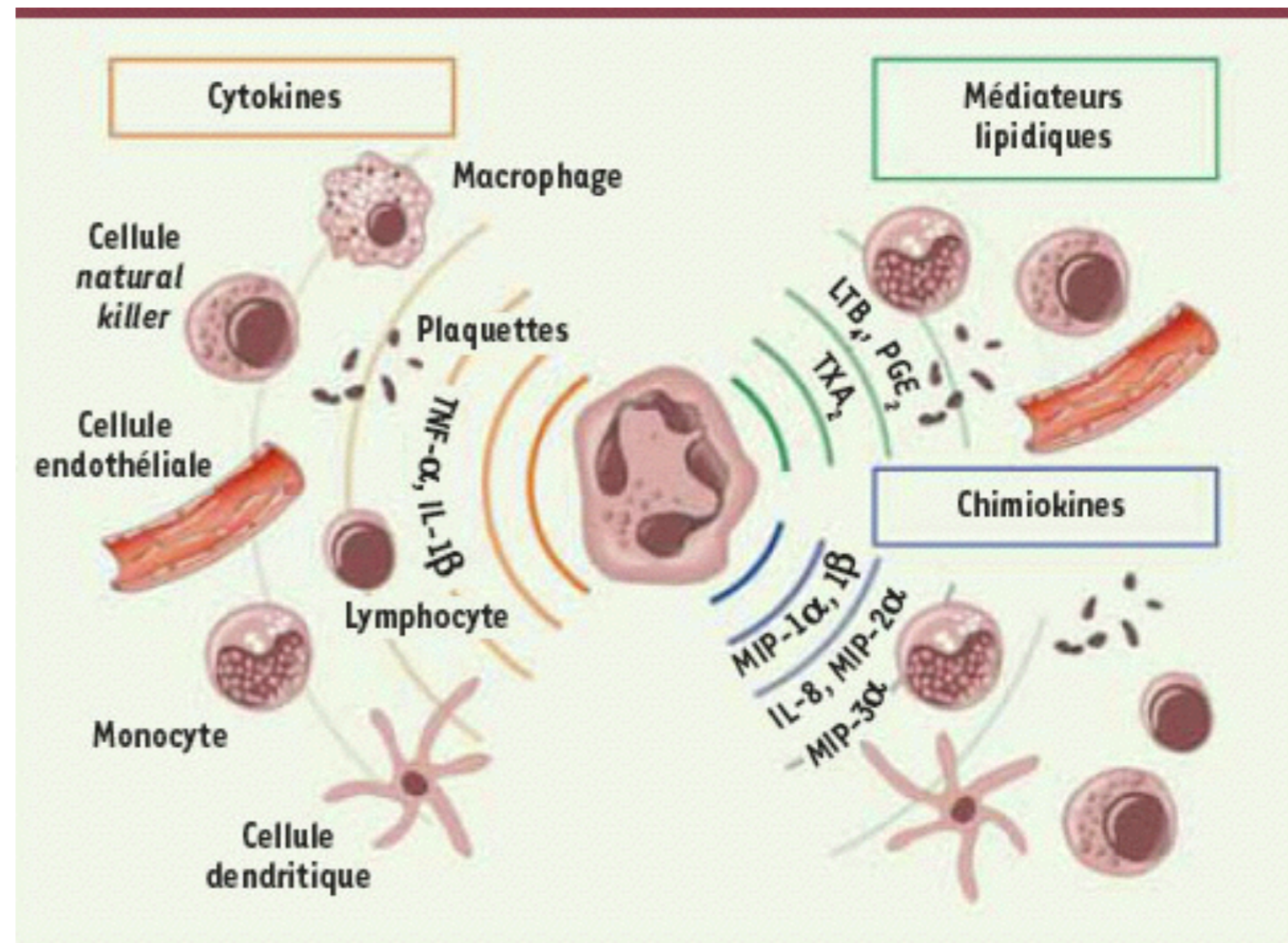
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → Les cellules immunitaires myéloïdes

Granulocytes

*Neutrophiles

- sécrétion de nombreuses cytokines, chimiokines et médiateurs lipidiques : **rôle pro-inflammatoire**



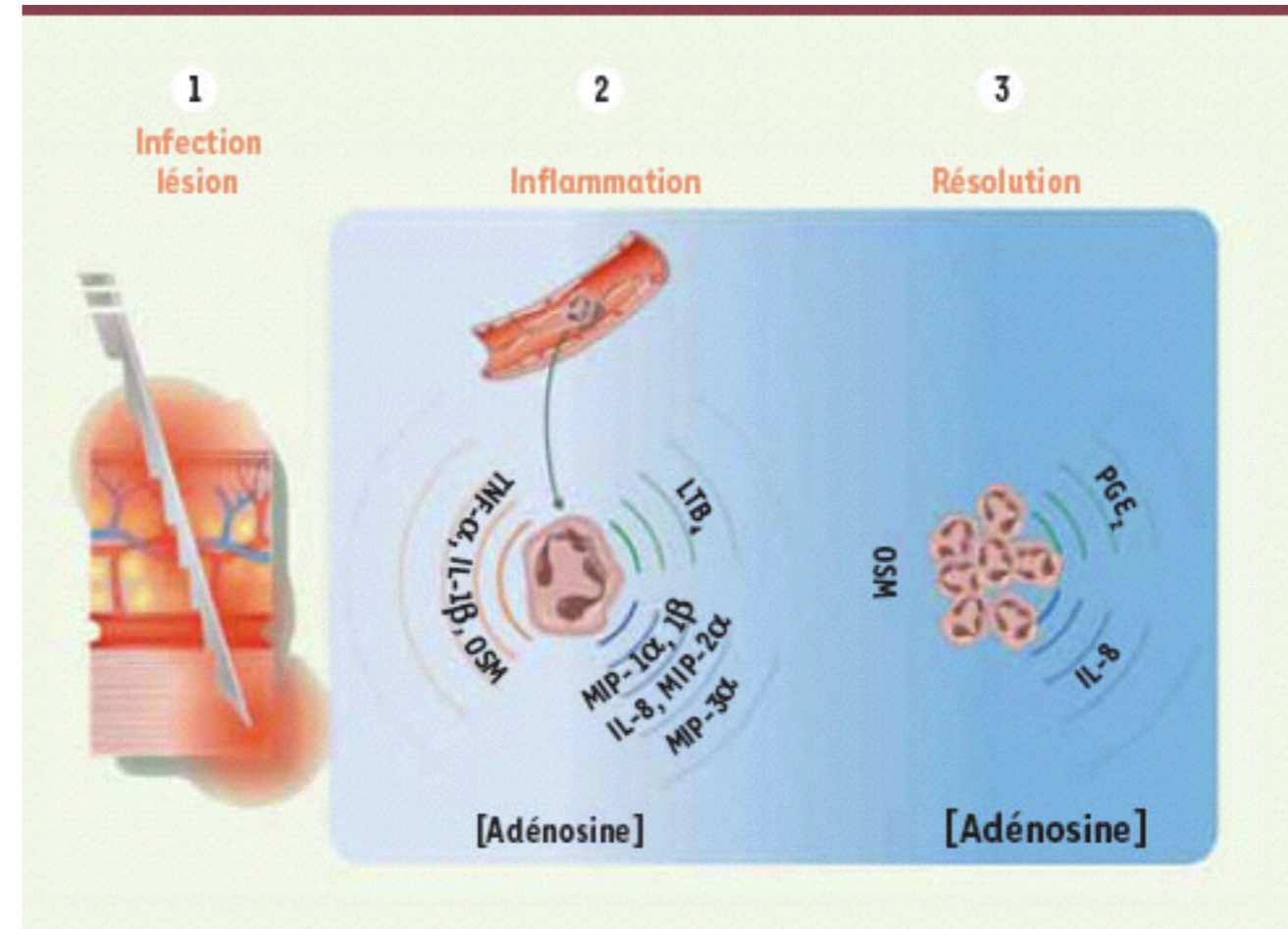
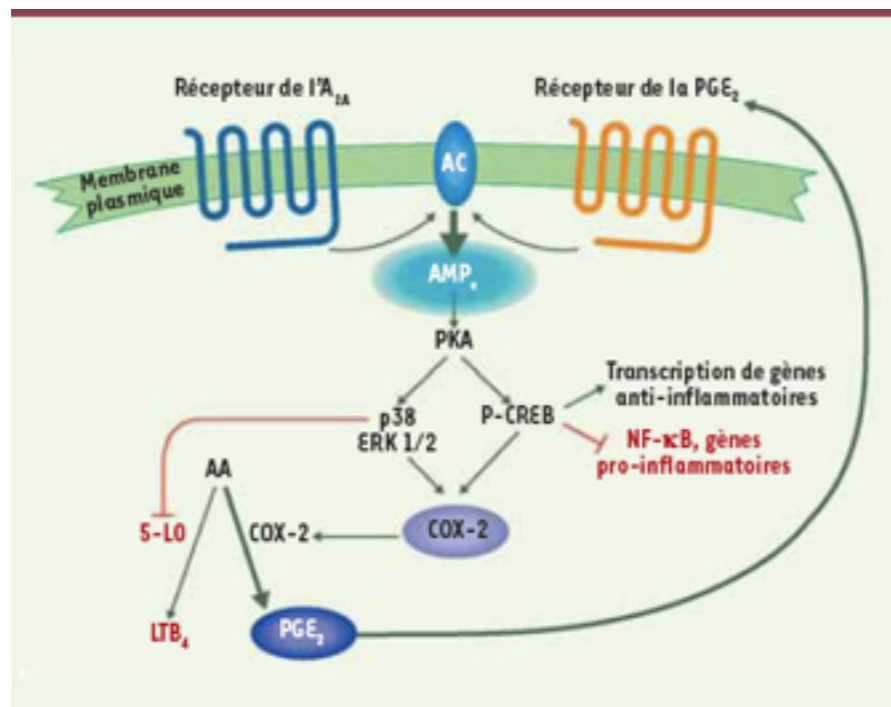
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → Les cellules immunitaires myéloïdes

Granulocytes

*Neutrophiles

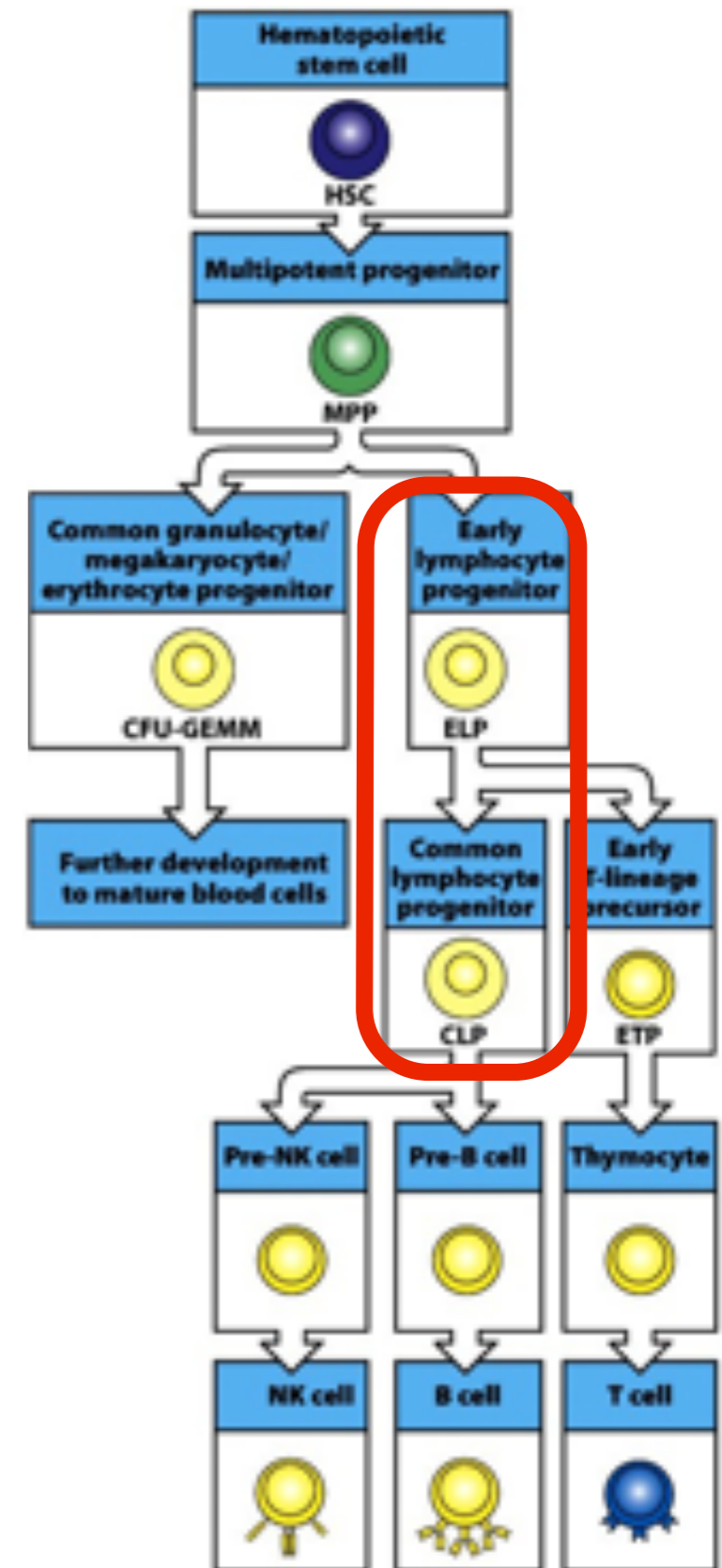
- l'accumulation de l'adénosine induit un changement phénotypique qui s'accompagne d'un changement de rôle. le **Neutrophile devient anti-inflammatoire** (*production de prostaglandine & oncostatine*)



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

- ✓ L'ensemble des cellules de la lignée lymphoïde dérivent du même progéniteur, lui-même originaire de la **Cellule Souche Hématopoïétique (CSH) : Progéniteur Lymphoïde Commun**
- ✓ La lignée lymphoïde permet de produire quatre (04) types de cellules à savoir : **lymphocytes T, Lymphocytes B, Cellules NK & lymphocytes NKT**
- ✓ Différenciation du progéniteur lymphoïde sous l'action prépondérante de l'IL-7

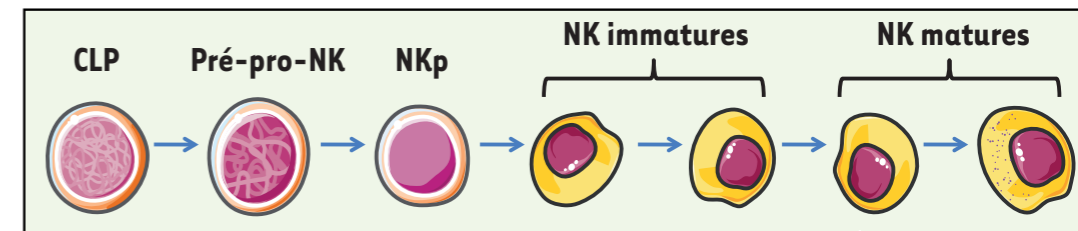
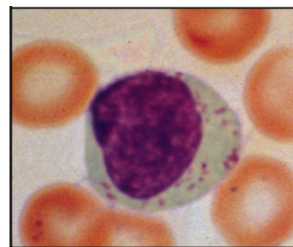
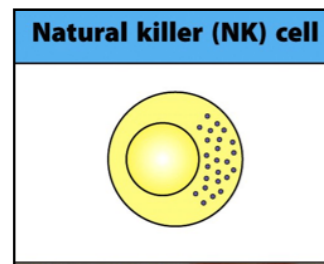


I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

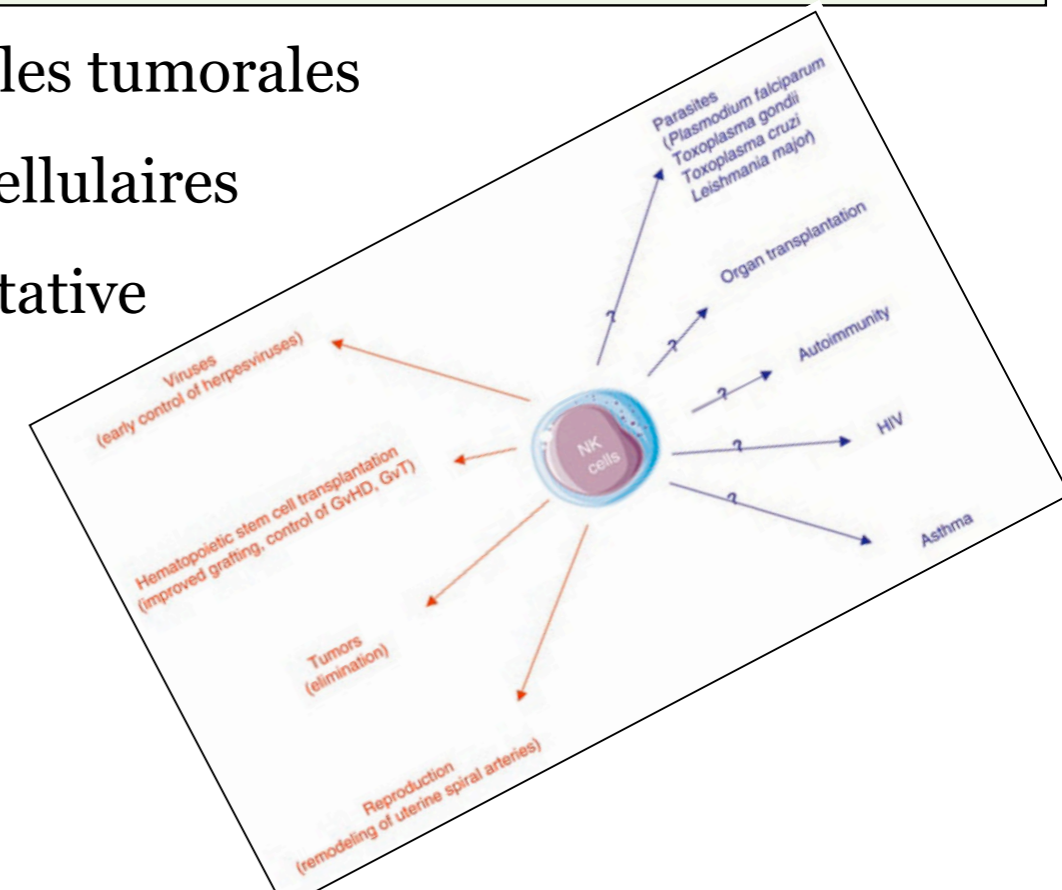
✓ La lignée lymphoïde

Cellules NK

- NK = Natural Killer, capacité de destruction des cellules cibles sans immunisation préalable
- Grands Lymphocytes Granuleux
- Génération & Maturation au niveau de la moelle osseuse : **processus multi-phasique**



- Cible préférentielle : cellules infectées par un virus & cellules tumorales
- Mais aussi** action contre les parasites et bactéries intracellulaires
- Cellules sentinelles: Action dans l'immunité innée et adaptative



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Cellules NK

* Les différents stades de maturation

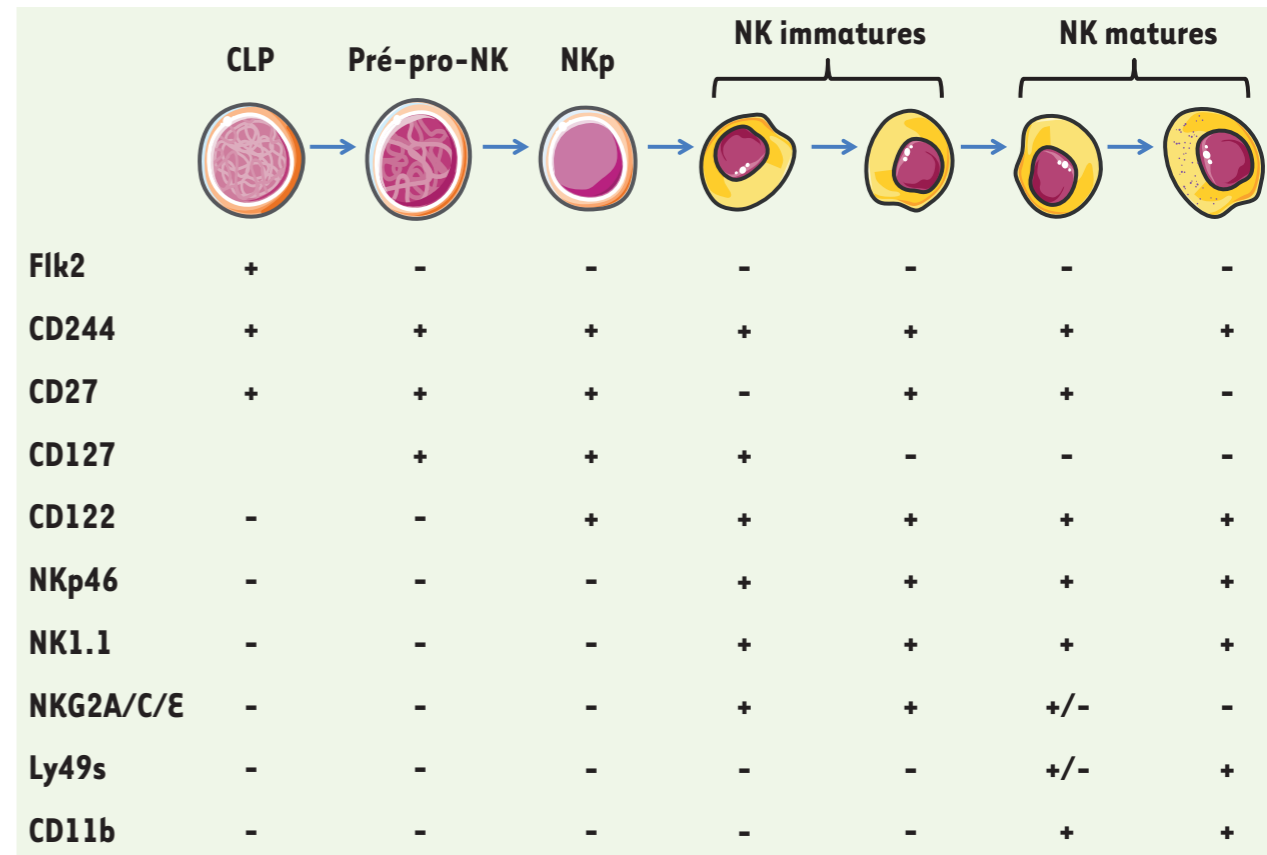
des cellules NK

✓ **Stade Pro-NK :**

- Premier stade de maturation,
- Processus se déroulant exclusivement dans la moelle osseuse.
- Expression du marqueur des cellules souches hématopoïétiques (*CD34*)
- Expression des marqueurs de lignée T & B (*CD10* et *CD45RA*).
- Absence d'expression du *CD122*(récepteur à l'*IL-15*).

✓ **Stade Pré-NK :**

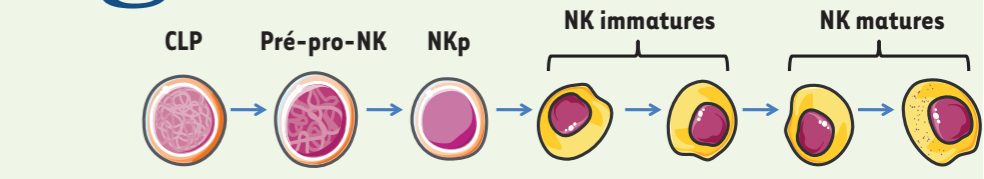
- Expression du *CD122*.
- Diminution de l'expression de *CD34* et une augmentation de l'expression de *CD45RA*.
- Le passage des cellules du stade pro-NK au stade pré-NK est sous l'influence d'un cocktail de cytokines et d'interleukines.
- Action des ligands de *flt-3* & *c-kit*, mais aussi de l'*IL-6* et *IL-7*.
- Localisation majoritaire au niveau des organes lymphoïdes périphériques.
- Les cellules pré-NK du sang circulant expriment plusieurs molécules d'adhérence cellulaire (*LFA-1*, *L-Selectines* et de l'intégrines $\alpha_4\beta_7$).



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Cellules NK



	CLP	Pré-pro-NK	NKp	NK immatures		NK matures	
Fli2	+	-	-	-	-	-	-
CD244	+	+	+	+	+	+	+
CD27	+	+	+	-	+	+	-
CD127		+	+	+	-	-	-
CD122	-	-	+	+	+	+	+
NKp46	-	-	-	+	+	+	+
NK1.1	-	-	-	+	+	+	+
NKG2A/C/E	-	-	-	+	+	+/-	-
Ly49s	-	-	-	-	-	+/-	+
CD11b	-	-	-	-	-	+	+

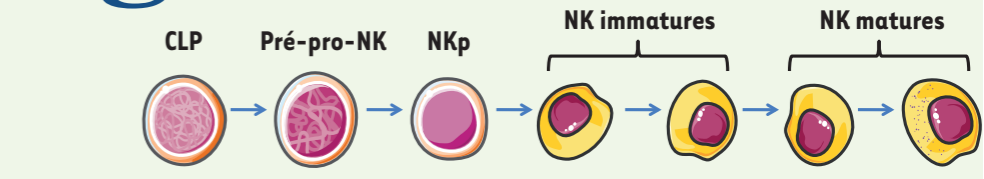
✓ Stade cellules NK immatures :

- Premier stade de maturation où l'on enregistre une perte définitive de la caractéristique de cellule souche.
- Pas d'expression de molécules caractéristiques des lignées lymphoïdes ne sont pas exprimées.
- Maintien de l'expression de *c-kit* (CD117) & (SCF).
- Expression de CD56
- Pas d'expression de molécules caractéristiques de la lignée NK (CD16, NKG2D, NKp46, ou le récepteur CD96/NKG2).
- Pas de capacité de reconnaissance et d'induction de la destruction des cellules cibles (absence d'expression de molécules activatrices, mais aussi au fait que les cellules NK immatures expriment le *CD161*, une molécule régulant l'activité cytotoxique des cellules NK).

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Cellules NK



The diagram illustrates the ontogeny of NK cells through several stages: CLP (Common Lymphoid Progenitor), Pré-pro-NK (Pre-pro-NK), NKp (NK precursor), NK immatures (Immature NK cells), and NK matures (Mature NK cells). Each stage is represented by a colored cell icon. Below the diagram is a table showing the expression of various markers across these stages.

	CLP	Pré-pro-NK	NKp	NK immatures		NK matures	
Fli2	+	-	-	-	-	-	-
CD244	+	+	+	+	+	+	+
CD27	+	+	+	-	+	+	-
CD127		+	+	+	-	-	-
CD122	-	-	+	+	+	+	+
NKp46	-	-	-	+	+	+	+
NK1.1	-	-	-	+	+	+	+
NKG2A/C/E	-	-	-	+	+	+/-	-
Ly49s	-	-	-	-	-	+/-	+
CD11b	-	-	-	-	-	+	+

✓ Stade cellules NK immatures :

- Premier stade de maturation où l'on enregistre une perte définitive de la caractéristique de cellule souche.
- Pas d'expression de molécules caractéristiques des lignées lymphoïdes ne sont pas exprimées.
- Maintien de l'expression de *c-kit* (CD117) & (SCF).
- Expression de CD56
- Pas d'expression de molécules caractéristiques de la lignée NK (CD16, NKG2D, NKp46, ou le récepteur CD96/NKG2).
- Pas de capacité de reconnaissance et d'induction de la destruction des cellules cibles (absence d'expression de molécules activatrices, mais aussi au fait que les cellules NK immatures expriment le *CD161*, une molécule régulant l'activité cytotoxique des cellules NK).

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Cellules NK

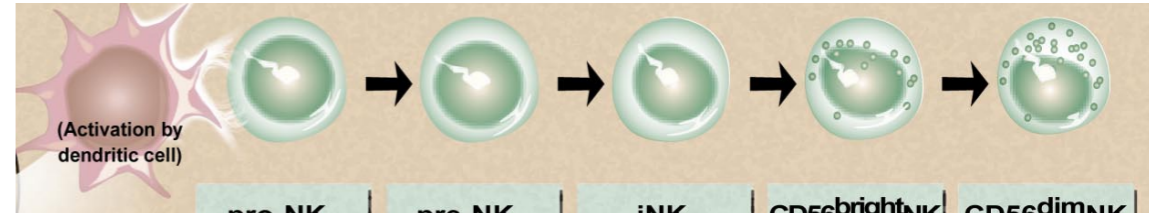
	CLP	Pré-pro-NK	NKp	NK immatures		NK matures	
Fik2	+	-	-	-	-	-	-
CD244	+	+	+	+	+	+	+
CD27	+	+	+	-	+	+	-
CD127		+	+	+	-	-	-
CD122	-	-	+	+	+	+	+
NKp46	-	-	-	+	+	+	+
NK1.1	-	-	-	+	+	+	+
NKG2A/C/E	-	-	-	+	+	+/-	-
Ly49s	-	-	-	-	-	+/-	+
CD11b	-	-	-	-	-	+	+

✓ Stade cellules NK matures :

- Caractérisées phénotypiquement par l'absence d'expression de *CD3* et une expression concomitante de *CD56* et *NKp46* (*CD3⁻/CD56⁺/NKp46⁺*)
- Capacités à induire la destruction des cellules cibles et cela de manière antigène dépendante, mais aussi par la production d'interféron gamma (INF γ)
- Production de la perforine et granzyme.
- Action par des récepteurs membranaires contenant des domaines de mort (*DD= Death Domain*)(le couple **Fas/Fas-L**).
- Action par fixation des anticorps via leur domaine Fc, grâce à l'expression du **CD16**.
- En fonction de l'intensité d'expression du CD56, il existe 2 types de sous populations de cellules NK :

NK/CD56^{bright} NK/CD56^{dim}

I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



pro-NK	pre-NK	iNK	CD56 ^{bright} NK	CD56 ^{dim} NK
CD34 ⁺	CD34 ⁺	CD34 ⁻	CD117 ^{+/-}	CD117 ⁻
CD45RA ⁺	CD45RA ⁺	CD117 ⁺	NKp46 ⁺	NKp46 ⁺
CD10 ⁺	CD10 ⁻	CD161 ⁺	CD94/ NKG2A ⁺	CD94/ NKG2A ^{+/-}
CD117 ⁻	CD117 ⁺	NKp46 ⁻	CD16 ⁻	CD16 ⁺
CD161 ⁻	CD161 ^{+/-}	CD94/ NKG2A ⁻	KIR ^{+/-}	KIR ⁺

✓ *La lignée lymphoïde*

Cellules NK

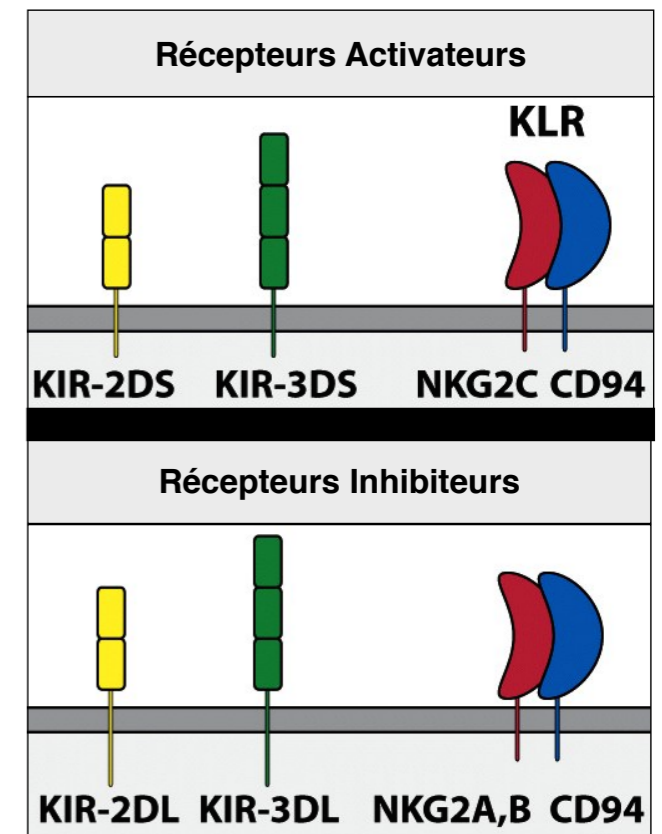
✓ Stade cellules NK matures :

👤 **NK/CD56^{bright}**

- Forme majoritaire des cellules NK dans les tissus lymphoïdes secondaires.
- Apparition à un stade un peu plus précoce que les cellules **NK/CD56^{dim}**
- Faible concentration de granules intra-cellulaires
- Induction de la destruction des cellules cibles via la production de perforine et l'expression de Fas-L
- Prolifération et activation sous l'action de L'IL-2, L-1, IL-12, IL-15, IL18

👤 **NK/CD56^{dim}**

- Forme majoritaire des cellules NK circulantes
- Issues d'une étape supplémentaire de la maturation des **NK/CD56^{bright}**
- Expression du CD16 et récepteurs KIR
- Faible expression *CD94/NKG2A*
- Forte concentration de granules cytoplasmique contenant des granzymes et perforines.
- Prolifération et activation sous l'action de L'IL-2



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

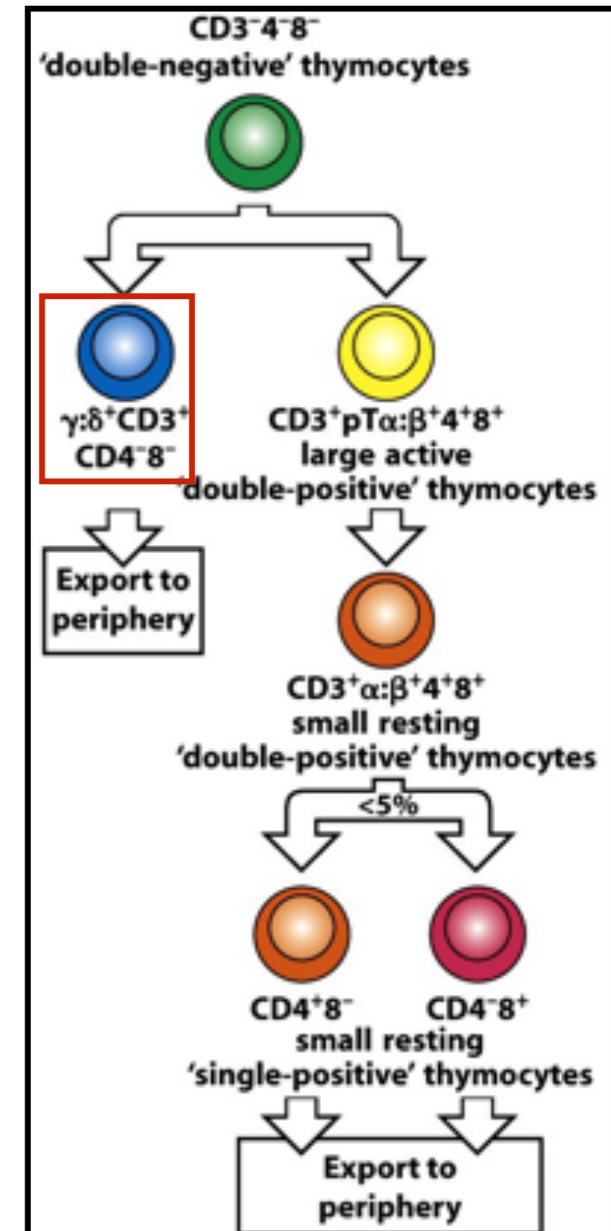
✓ La lignée lymphoïde

Lymphocytes T

- Cellules de l'immunité adaptative dont la génération et maturation est réalisée dans des organes différents : Génération : **Moelle osseuse** / Maturation : **Thymus**
- La production de lymphocytes T matures est d'environ 10^8 Cellules/Jour
- Selon la nature du récepteur (TCR), il existe **deux (02) types** : Lymphocytes $T_{\alpha\beta}$ / Lymphocytes $T_{\gamma\delta}$

Lymphocyte $\gamma\delta$

- Forme minoritaire des lymphocytes T
- Expression du TCR de type $\gamma\delta$
- Expression du **CD3** et absence d'expression du **CD4 & CD8**
- Expression de marqueurs de cellules NK : **NKG2D, Fc γ R**
- Localisation au niveau de la **peau & muqueuses**



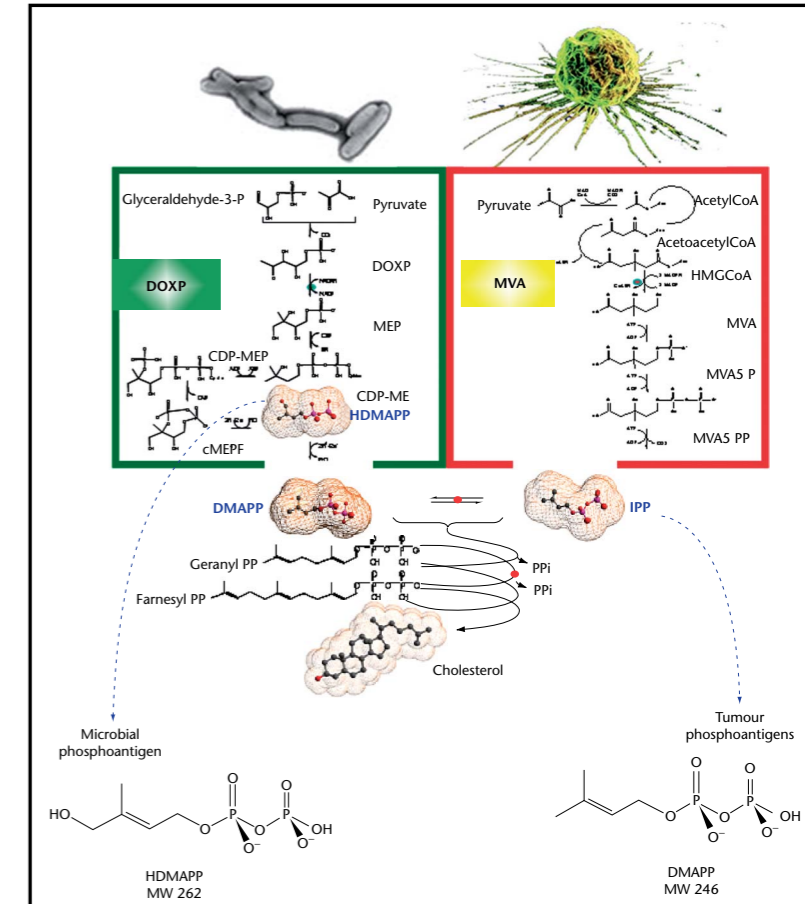
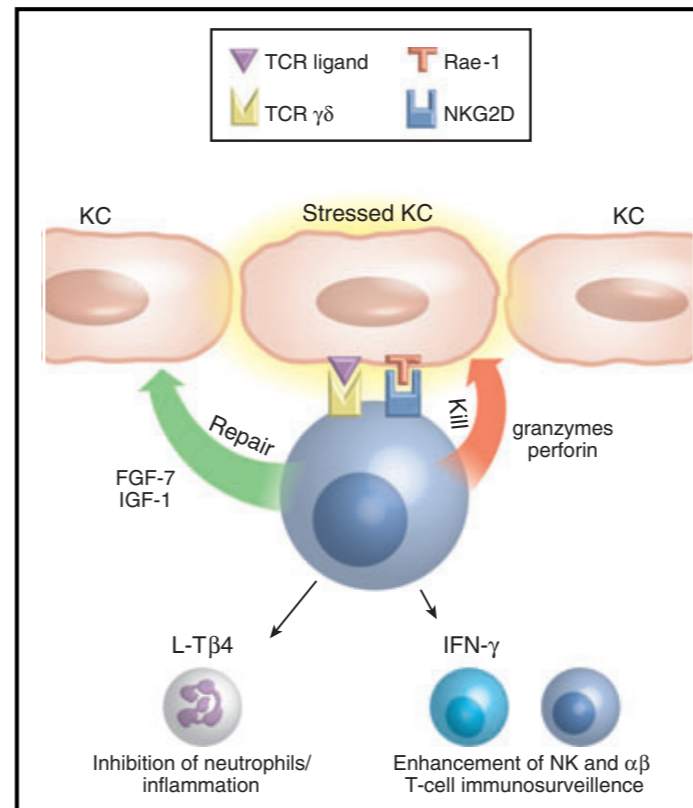
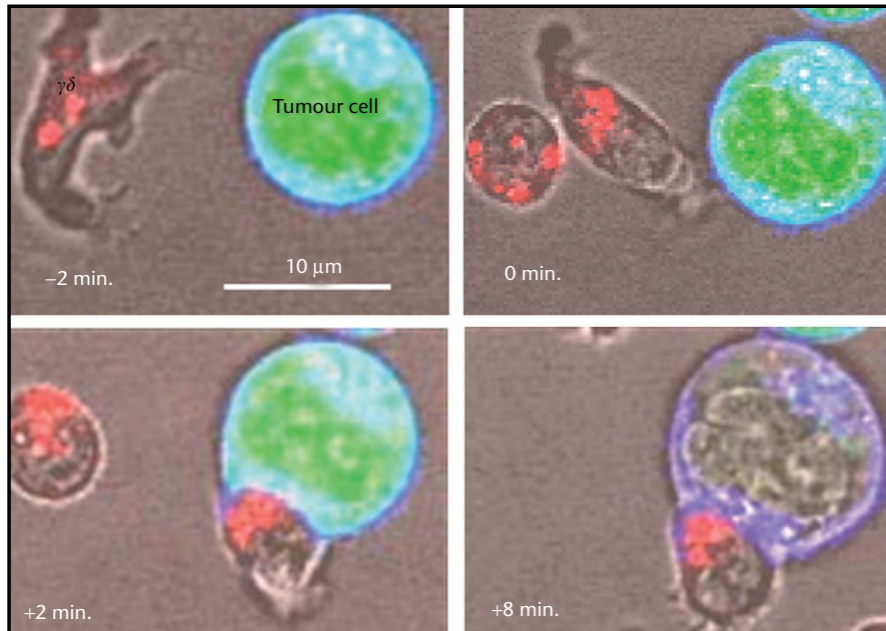
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Lymphocytes T

Lymphocyte T $\gamma\delta$

- Reconnaissance des **Phospho-antigènes** : action dans l'immunité anti-microbienne & anti-tumorale
- Mécanisme d'activation **CMH indépendant**
- Production de *Perforine* & *Granzyme*



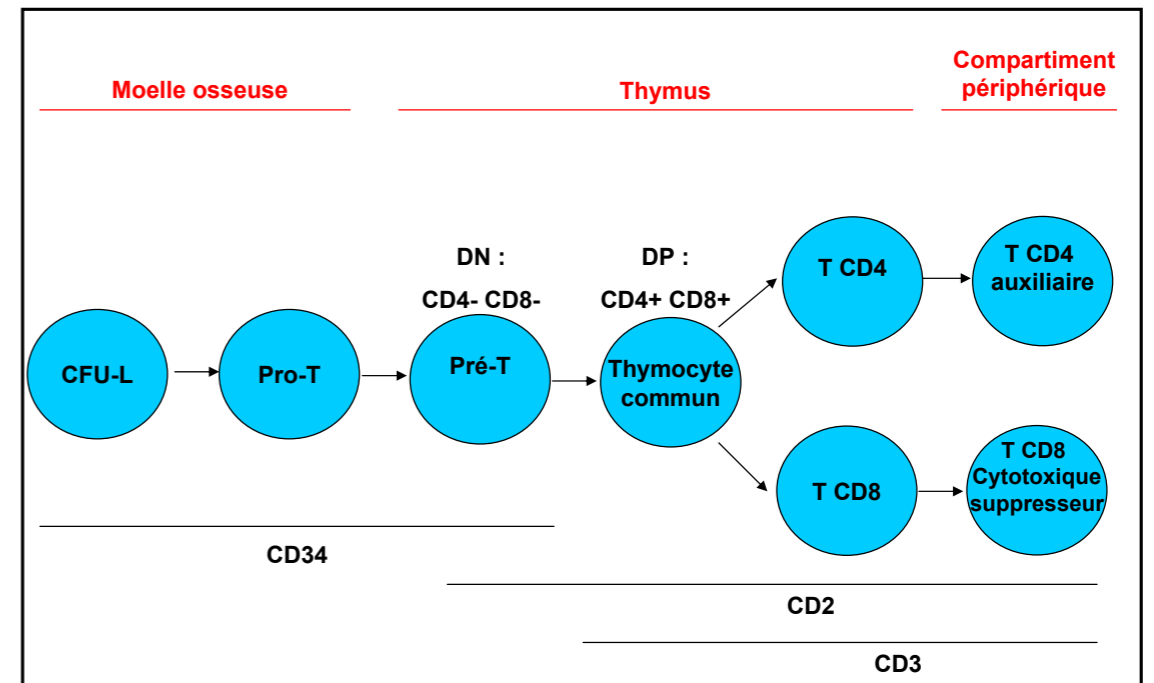
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Lymphocytes T

🌐 Lymphocyte T $\alpha\beta$

- 🌐 Forme majoritaire des lymphocytes T
- 🌐 Expression d'un TCR de type $\alpha\beta$
- 🌐 Expression d'un CD3, **CD4 et/ou CD8**
- 🌐 Processus de maturation **multi-phasique**
- 🌐 Localisation à l'état mature : **ganglions & sang circulant**
- 🌐 Action par interaction directe la cellule cible : **Réponse immunitaire adaptative à médiation cellulaire**



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ La lignée lymphoïde

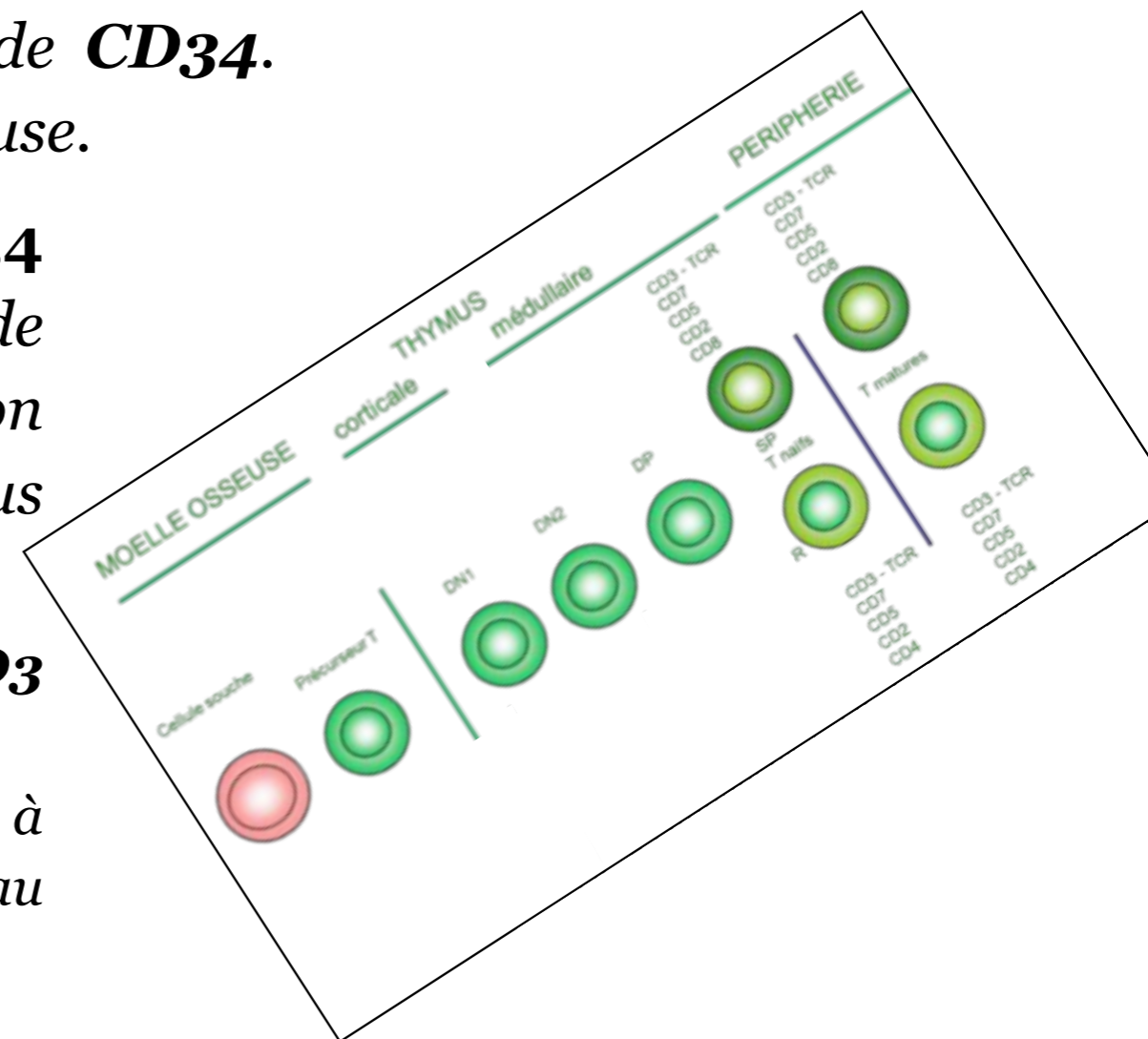
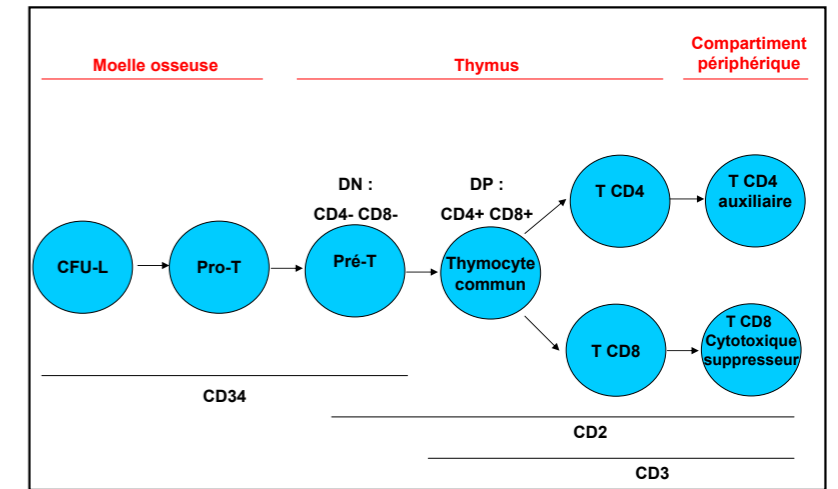
Lymphocytes T

👤 Selon la localisation anatomique, les différentes sous populations précurseurs des lymphocytes T, sont :

❖ Stade **Pro-T** : C'est le précurseur des lymphocytes T et dérive des cellules souches hématopoïétiques. À ce stade pas d'expression de **TCR** ni de **CD3** et expression de **CD34**. Cette population est retrouvée dans la moelle osseuse.

❖ Stade **Pré-T** : Persistance de l'expression de **CD34** et expression de **CD2**. Absence d'expression de **CD4 & CD8** (LT doubles négatifs). Selon l'expression du récepteur **TCR** et **CD3**, il existe de grande sous population de pré-T : **DN1 & DN2**

- **DN1** : Expression de **CD2**. Absence d'expression de **CD3 & TCR**. Étape se déroule au niveau du cortex thymique
- **DN2** : Expression de **CD2/CD3 & TCR**. Sensibilité à l'IL-2 (expression de l'IL-2R). Étape se déroule au niveau Cortex thymique.



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

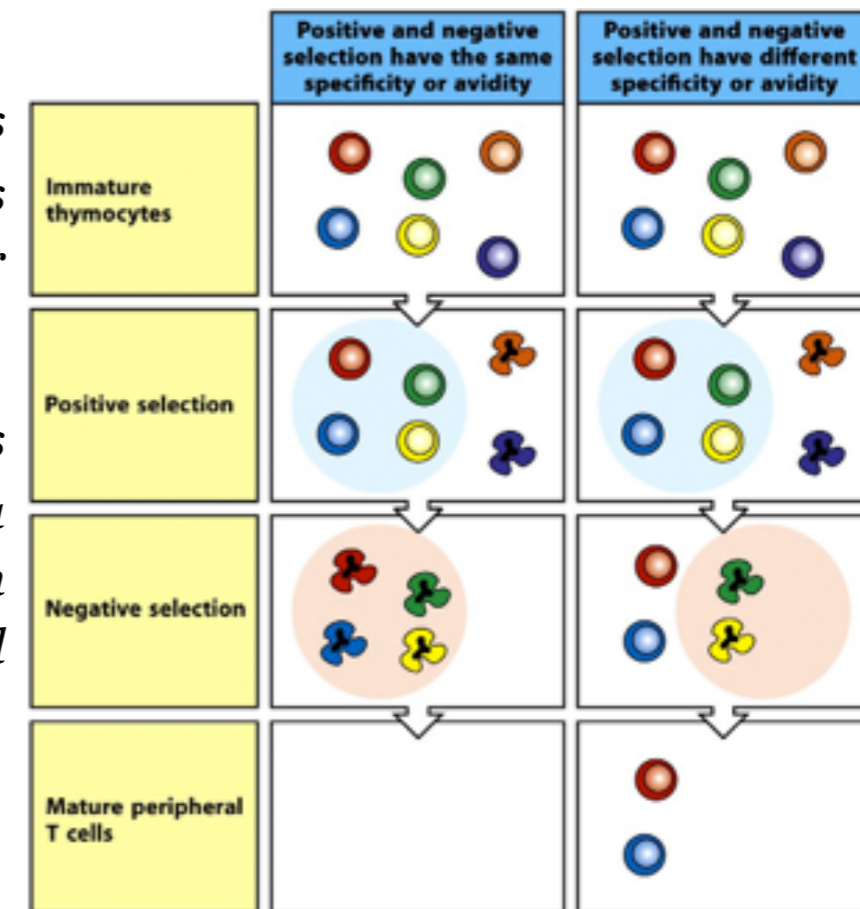
✓ La lignée lymphoïde

Lymphocytes T

Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

❖ Stade **Thymocyte Commun** : Sous-population localisée au niveau *Cortico-Médullaire thymique*. Caractérisé par l'expression du TCR, CD2/CD3 et expression concomitante de **CD4 & CD8 (Stade double positif)**. Les lymphocytes T subissent un processus de sélection : **Sélection Positive & Sélection Négative**

- **Sélection Positive** : Processus qui a lieu suite à l'interaction des lymphocytes doubles positifs avec stroma médullaire thymique via la présentation d'antigènes du soi. L'interaction TCR-CMH(HLA) permet la survie des lymphocytes DP et leur différenciation en lymphocytes T CD8 ou CD4 (lymphocytes T simples positifs)
- **Sélection Négative** : Processus qui a lieu suite à l'interaction des lymphocytes doubles positifs avec stroma médullaire thymique via la présentation d'antigènes du soi. Les lymphocytes présentant une forte interaction TCR-CMH(HLA) vont être éliminés par apoptose et les autres auront un signal pour devenir simple positif



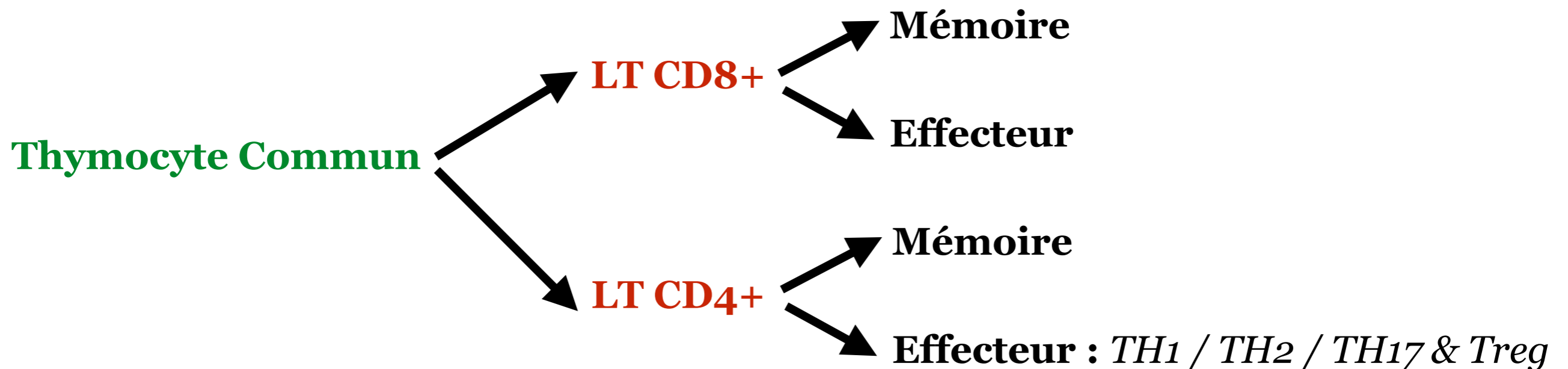
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Lymphocytes T

🌐 Lymphocyte T $\alpha\beta$

- ❖ Stade **Simple Positif** : Lymphocytes ayant réussis les étapes de sélections, ils sont soit **CD4⁺/CD8⁻** ou **CD4⁻/CD8⁺** avec expression du **TCR**. Les lymphocytes sont localisés au niveau de la région médullaire du thymus. Ce sont des **lymphocytes T matures naifs**. Ces cellules migrants vers les ganglions lymphatiques
- ❖ Stade **Périphérique** : *C'est le devenir des lymphocytes T naifs après stimulation*



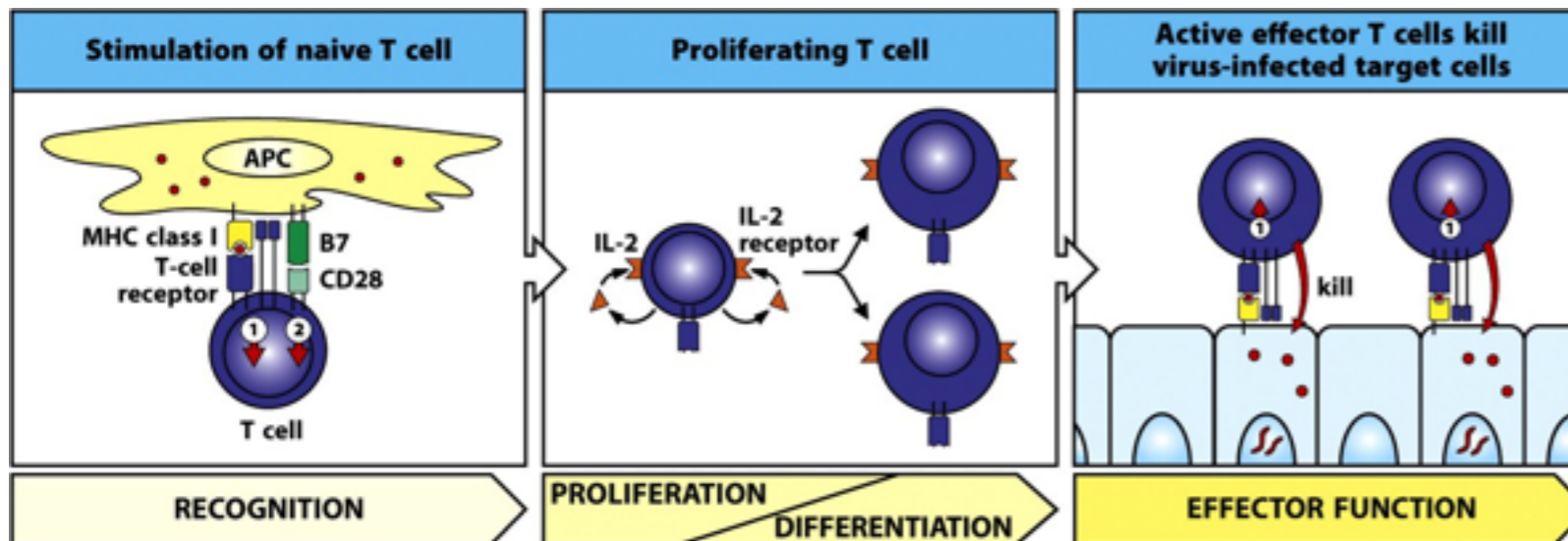
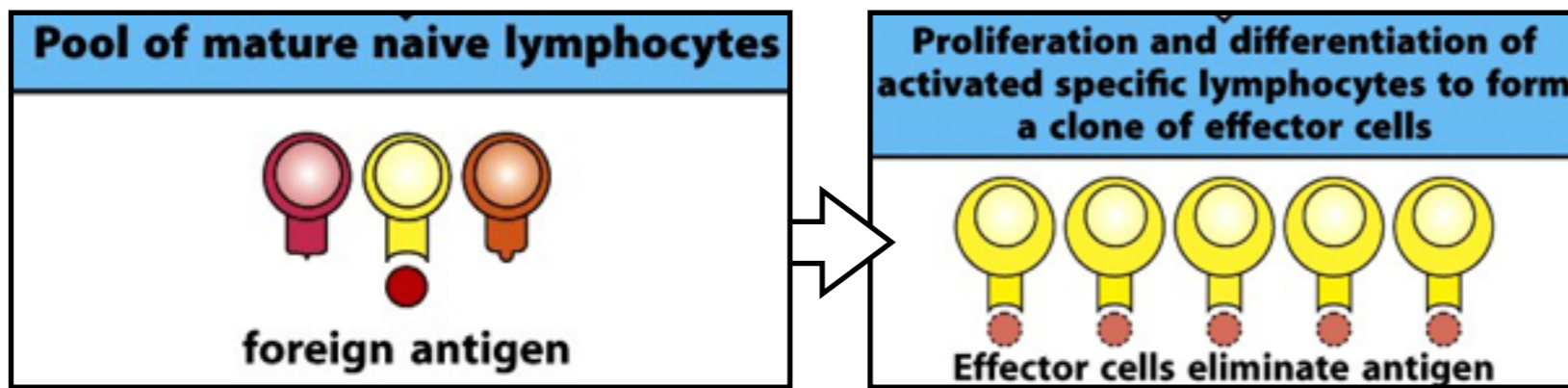
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Lymphocytes T

🌐 **Lymphocyte T $\alpha\beta$**

L'activation des lymphocytes T CD4+ & CD8+ est réalisée grâce à l'action concomitante du TCR, Molécules membranaires & Interleukines et subissent une expansion clonale



Reconnaissance de l'antigène

via les cellule présentatrices d'antigènes

Prolifération sous l'action de l'IL-2 & **Différenciation** en cellules effectrices & mémoires

Action via les cellules effectrices sur les cellules cibles



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

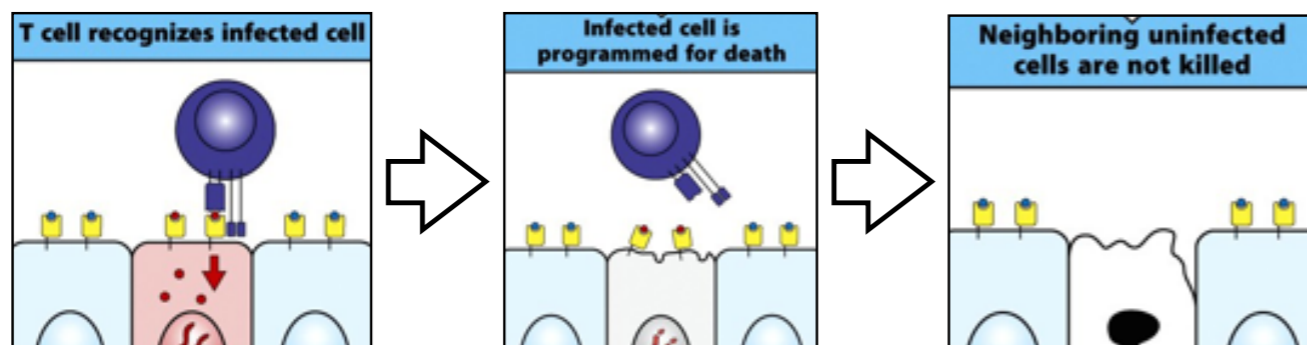
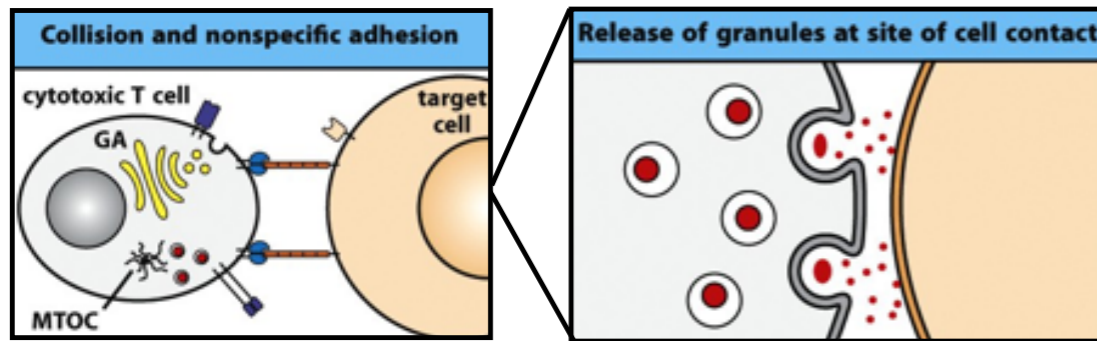
✓ La lignée lymphoïde




Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

Lymphocytes T

❖ **Lymphocytes CD8+** : Reconnaissance d'antigènes de 8 à 10 acides aminés, via l'interaction du TCR avec les molécules CMH-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Ce sont des **CTL (Cytotoxic T Cell)** : activité lytique par production de **Perforine/Granzyme/Granulysine & $INF\gamma$** & expression de **FasL**. Action contre les micro-organismes intracellulaires & cellules tumorales

	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T_H1 cells
Types of effector T cell		
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, Listeria, Leishmania donovani, Pneumocystis carinii) Extracellular bacteria



	CD4 T_H2 cells	CD4 T_H17 cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell			
Main functions in adaptive immune response	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. Salmonella enterica)	

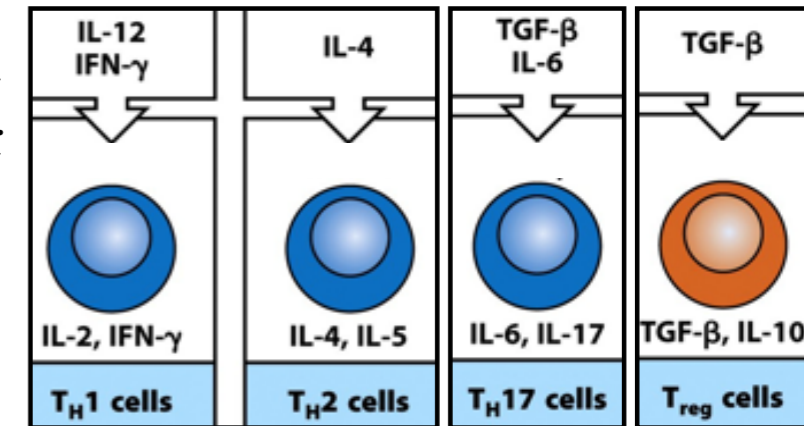
I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ La lignée lymphoïde

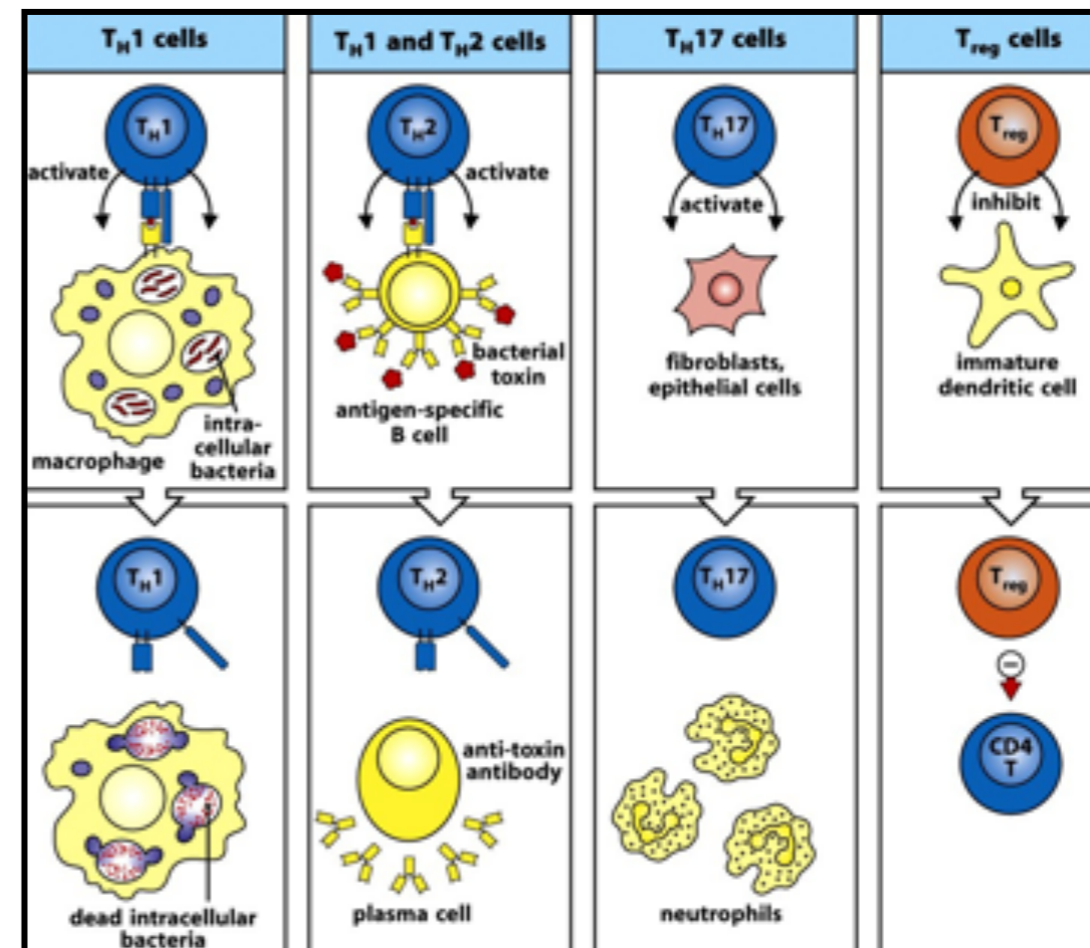
Lymphocytes T

Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

❖ Lymphocytes $CD4^+$: Pas de différences phénotypiques ou morphologiques, **mais** différences dans les rôles suite à des signaux d'activations différents



CD4 T_H1 cells	CD4 T_H2 cells	CD4 T_H17 cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, Listeria, Leishmania donovani, Pneumocystis carinii) Extracellular bacteria	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. Salmonella enterica)	

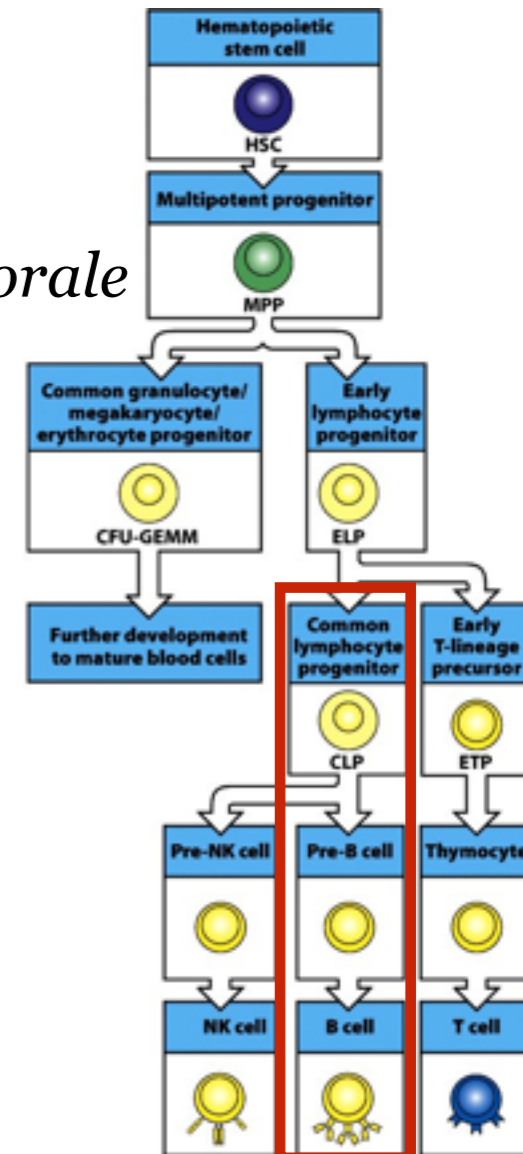
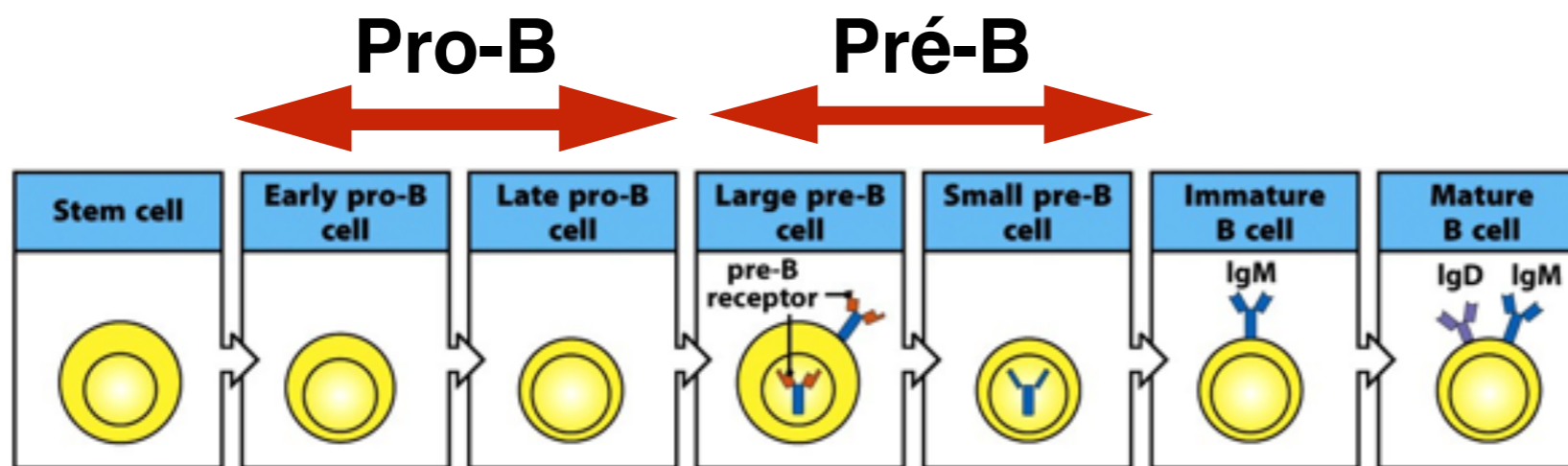


I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ La lignée lymphoïde

Lymphocytes B

- Cellules immunitaires dans la génération et maturation est réalisée dans le moelle osseuse, *chez l'adulte*
- Au niveau *Foetal*, les lymphocytes B (LB) sont générés par le foie
- 5 à 15% des lymphocytes circulants
- Production à l'état mature d'anticorps : réponse immunitaire *adaptative humorale*
- Processus de maturation multi-phasique

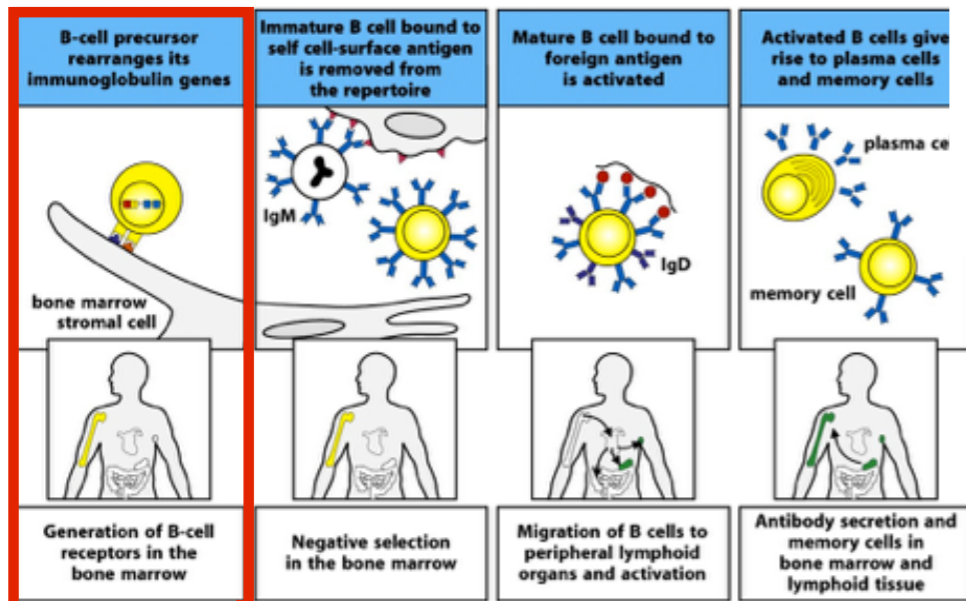


I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ La lignée lymphoïde

Lymphocytes B

En fonction de la dépendance à l'antigène, la maturation est scindée en deux grandes : **Indépendante de l'antigène & Dépendante de l'antigène**

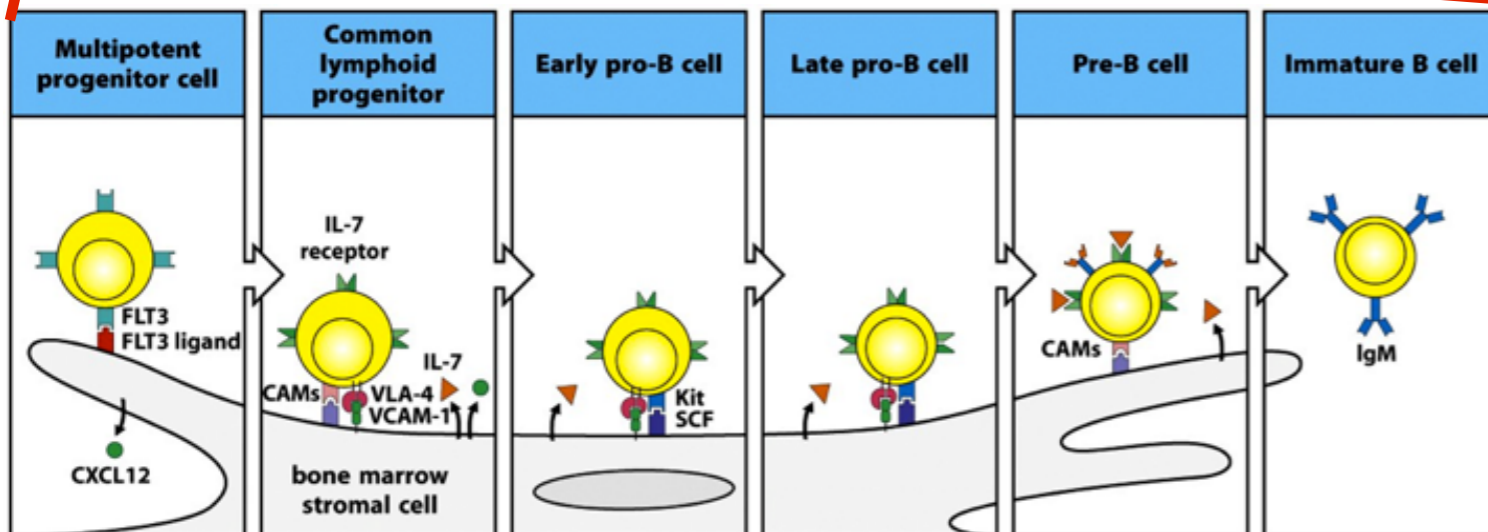


Phase Indépendante de l'antigène

- Commence avec la cellule souche hématopoïétique
- Se déroule dans la moelle osseuse
- Dépendante de l'interaction avec les cellules stromales
- Divisée en 2 stades : **Pro-B** & **Pré-B**
- Stade **Pro-B** : prolifération importante et expression du **CD34/CD19** et récepteur à l'IL-7 (**IL-7R**) et sensibilité au **SCF** (Stem cell factor)
- Stade **Pré-B** : expression du **CD19/CD20** et un pré-récepteur B (**pré-BCR**) et récepteurs à l'IL-2 & IL-7 (**IL-2R & IL-7R**)

Cellules stromales

Antigène/Anticorps



I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Lymphocytes B

🕒 Phase Dépendante de l'antigène

- 🕒 Se déroule majoritairement dans les organes lymphoïdes secondaires (*rate, ganglions*) = *périphérie*
- 🕒 Commence avec le stade **B-immature**
- 🕒 Caractérisé par l'expression du *récepteur B (BCR) = IgM membranaire*
- 🕒 Stade **B-immature** : se déroule dans la moelle osseuse. Expression du **CD19/CD20** et **BCR**
- *Tolérance centrale : élimination des lymphocytes B auto-réactifs*
- 🕒 Stade **B-mature** : expression du **CD19/CD20, BCR & IgD**. Observés dans les organes *périphériques*
- 🕒 Stade **lymphoblastique** : expression du **CD19/CD20, BCR**. Sécrétion d'IgM soluble.
Ce sont des B folliculaires
- 🕒 Stade **B-memoire** : expression du **CD19/CD20, BCR**. Sécrétion d'un type d'anticorps autre que IgM
- 🕒 Stade **plasmocytaire** : expression du **CD135/CD38**. Cellule lymphocytaire effectrice.
localisation au niveau plasmatisque et localisation infectieuse