

LES CLÉS DE LA TOLÉRANCE

Céline Beauvillain
Inserm U1307 CNRS 6075 CRCI2NA
Equipe 4, Université d'Angers
Laboratoire d'Immunologie et
Allergologie, CHU d'ANGERS



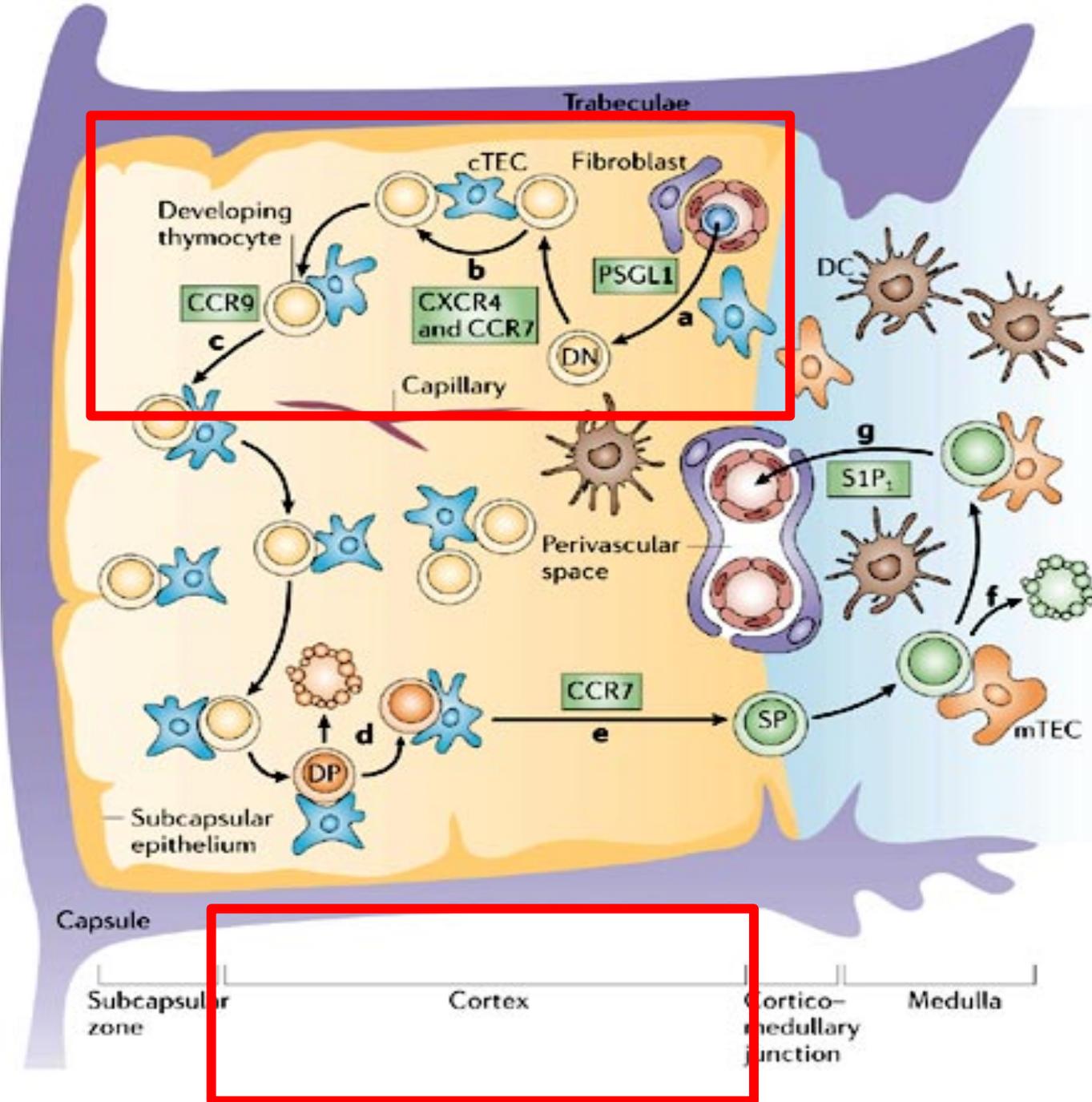
JE N'AI AUCUN CONFLIT D'INTÉRÊTS

TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Propriété essentielle du système immunitaire

Absence de réponse aux antigènes du soi, assure la discrimination soi/non-soi

Différents mécanismes impliqués au niveau central et au niveau périphérique

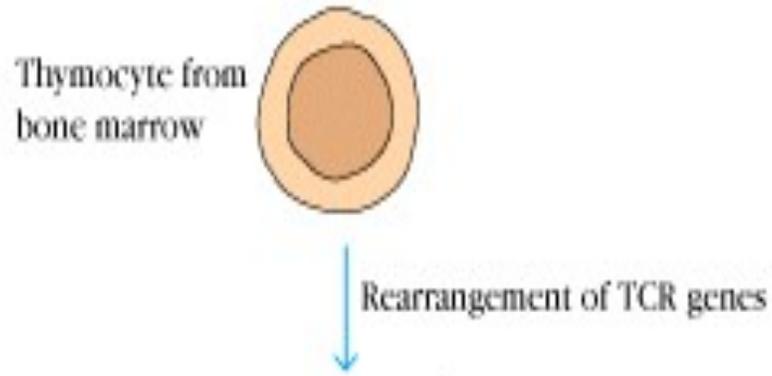


Circulation des thymocytes au cours de la maturation thymique

Nature Review of Immunology
2006, 6, 127

CORTEX THYMIQUE

- Thymocytes de stade 1 (précoces)
ou



D'après « le cours d'immunologie de Janis Kuby
(Ed Dunod)

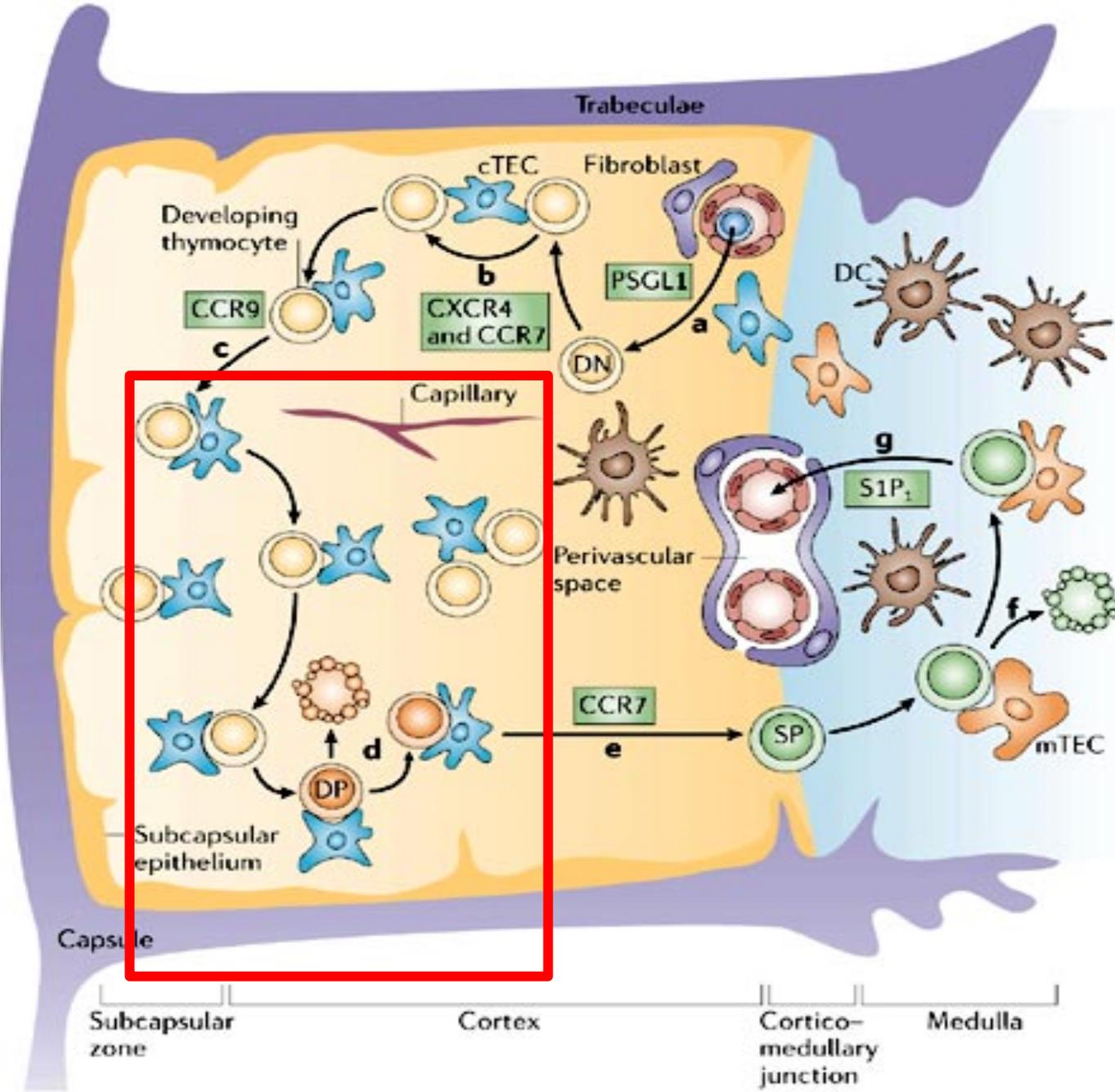
2 phases :

- 1) c-kit+, CD44+, CD25+, DN
(CD4- et CD8-)
- 2) Réarrangement gène β du TCR, c-kit-, CD44-, CD25+, DN (TCR-CD3 cytoplasmique)

réarrangements des gènes de la chaîne β (pré TCR α) entraîne

3) génération des DP

4) réarrangement de la chaîne α (TCR $\alpha\beta$)

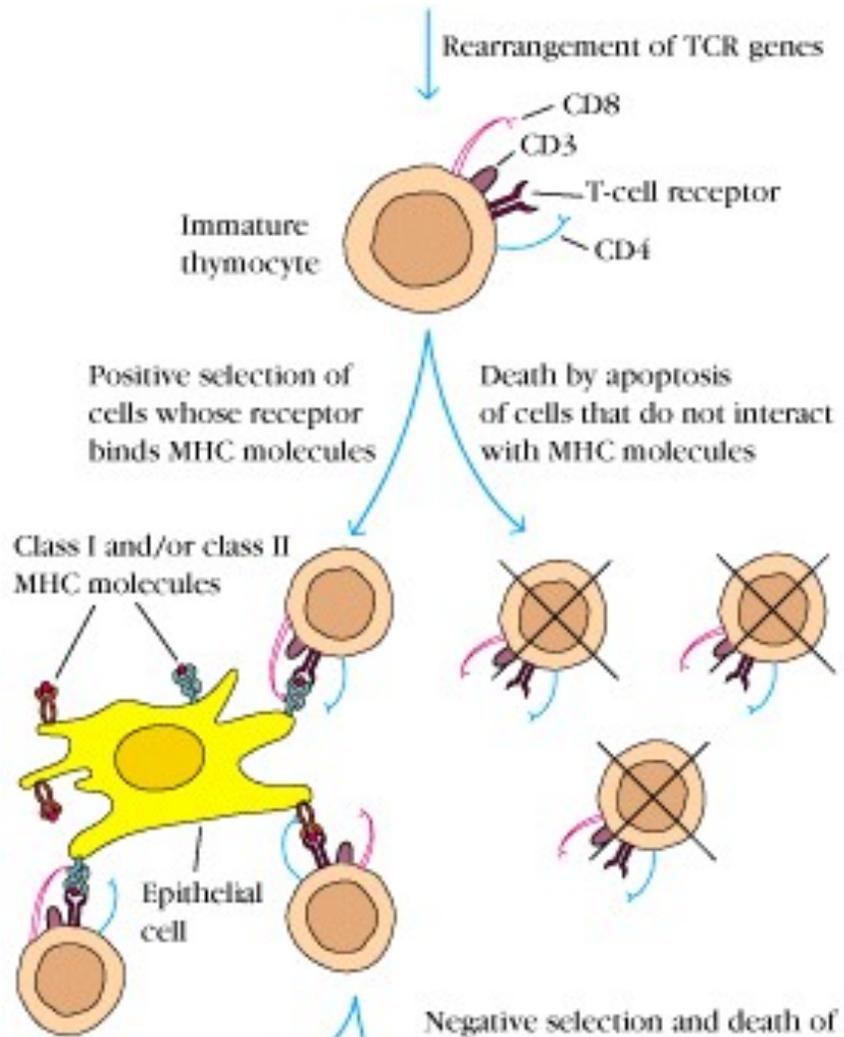


Circulation des thymocytes au cours de la maturation thymique

Nature Review of Immunology 2006, 6, 127

CORTEX THYMIQUE

Sélection positive



80 % des cellules lymphoïdes du thymus CD1+, CD44-, CD25-, DP (CD4+, CD8+). Chaîne α réarrangée.

Expression TCR+CD3 en surface

Sélection positive

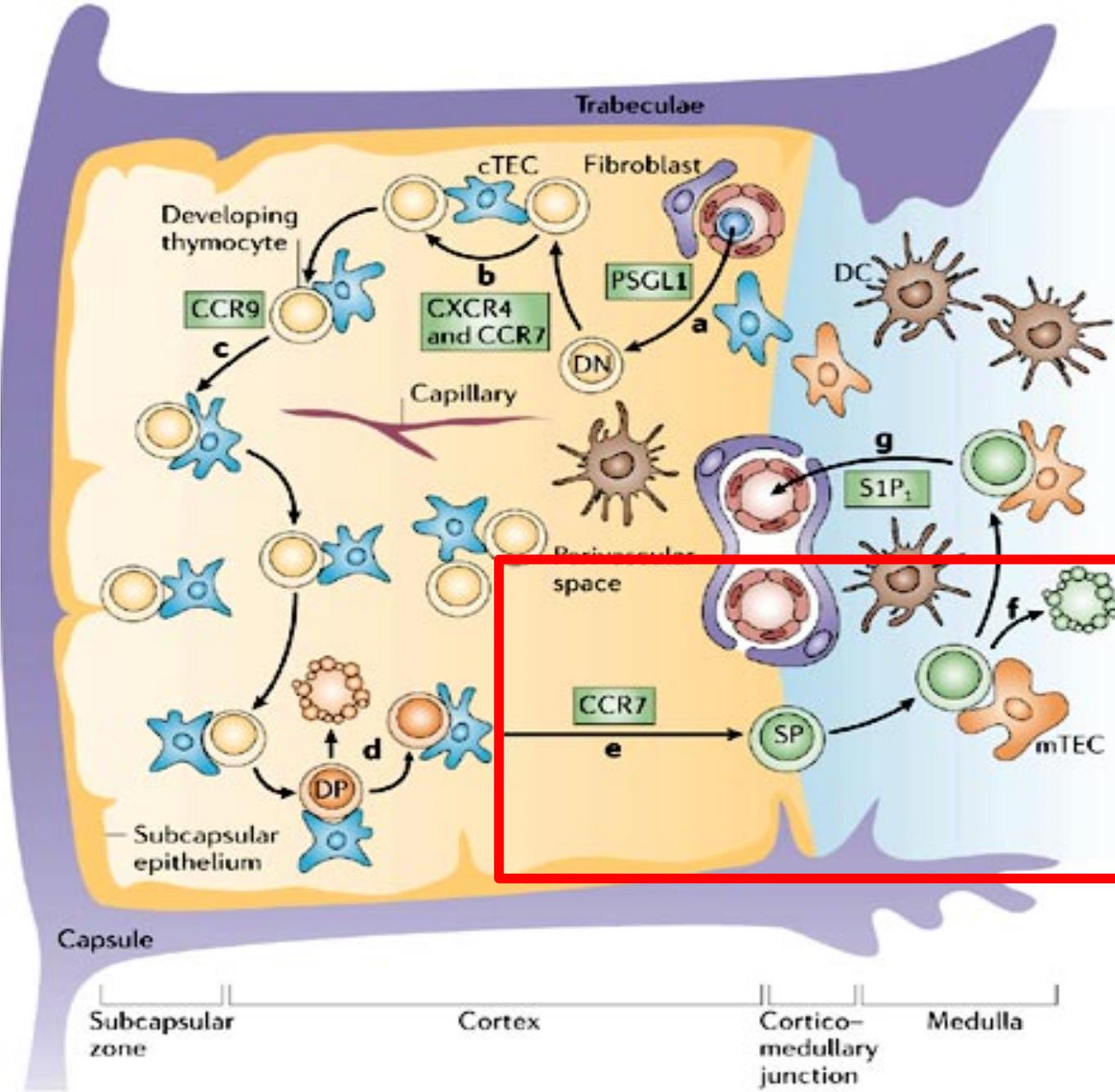
Seuls les TCR **d'affinité modérée** pour le CMH du soi peuvent achever leur développement.

Cellules épithéliales thymiques du cortex assurent cette sélection positive

Mort des cellules par apoptose pour : trop faible ou trop forte affinité pour le CMH (activation d'endonucléases)

PLAN

- 1- Le thymus
- 2- Sélection positive
- 3- Sélection négative
- 4- A retenir



Circulation des thymocytes au cours de la maturation thymique

Nature Review of Immunology 2006, 6, 127

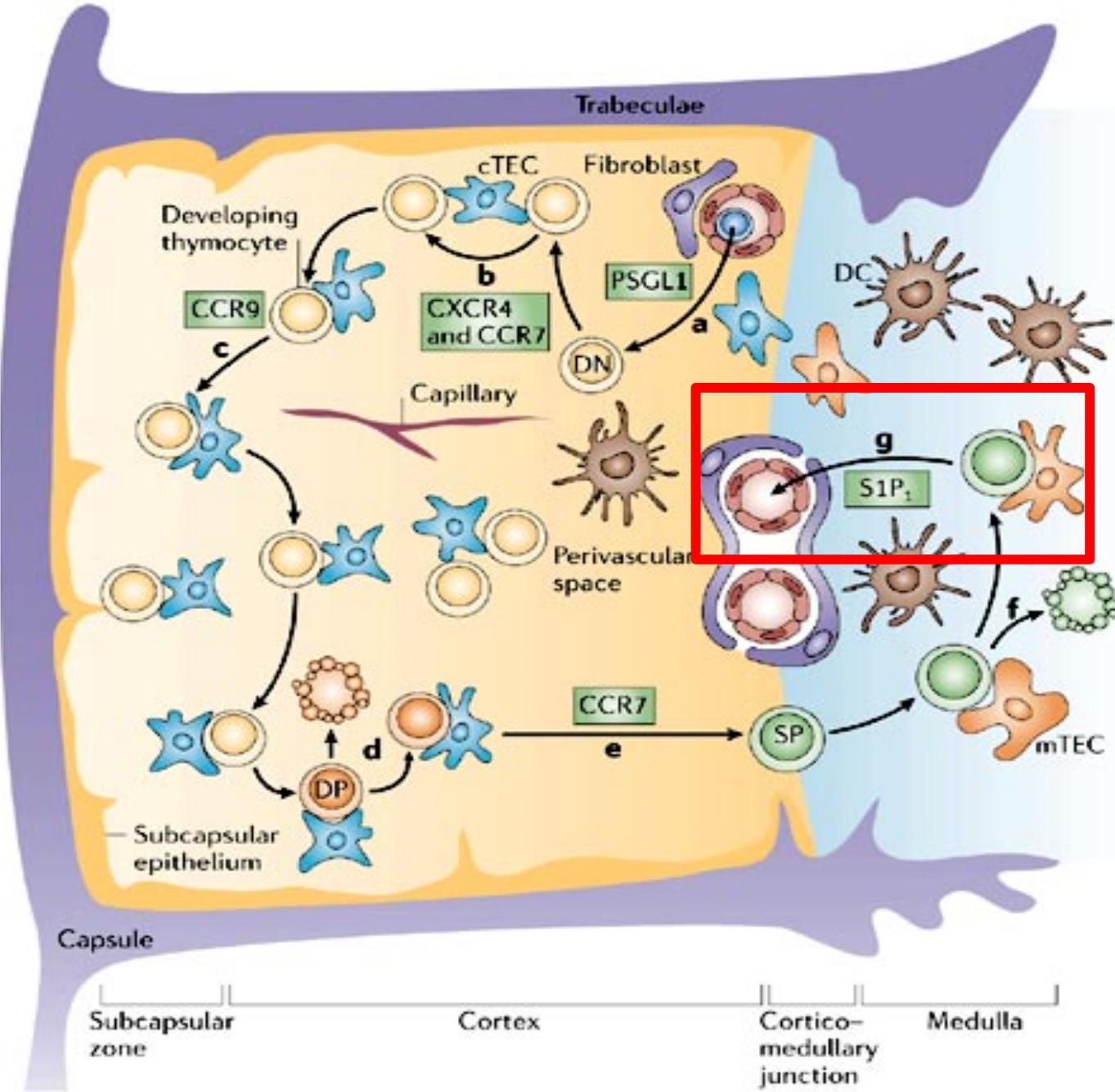
MEDULLA THYMIQUE

(e) Les lymphocytes T sélectionnés positivement (= qui survivent), migrent dans la zone médullaire (CCR7 +)

(f) sélection négative dans la médulla

Sélection négative

- Les cellules épithéliales de la médulla (mTEC) présentent peptides du soi.
- Seuls les thymocytes qui ne reconnaissent pas les Ag du soi poursuivent leur différenciation = **Tolérance centrale**
- Augmentation de l'expression du TCR, perte soit de CD4 soit de CD8
- Quittent le thymus et migration vers zones T des tissus lymphoïdes périphériques : Th ou Tc... suite de l'histoire.



Circulation des thymocytes au cours de la maturation thymique

Nature Review of Immunology 2006, 6, 127

Les cellules qui survivent à la sélection et quittent le thymus représentent 1 à 3 % de la population totale de thymocytes

MAIS le thymus laisse passer quelques lymphocytes T qui ont une faible affinité pour des antigènes du soi

Les LT de faible affinité pour des Ag du soi :

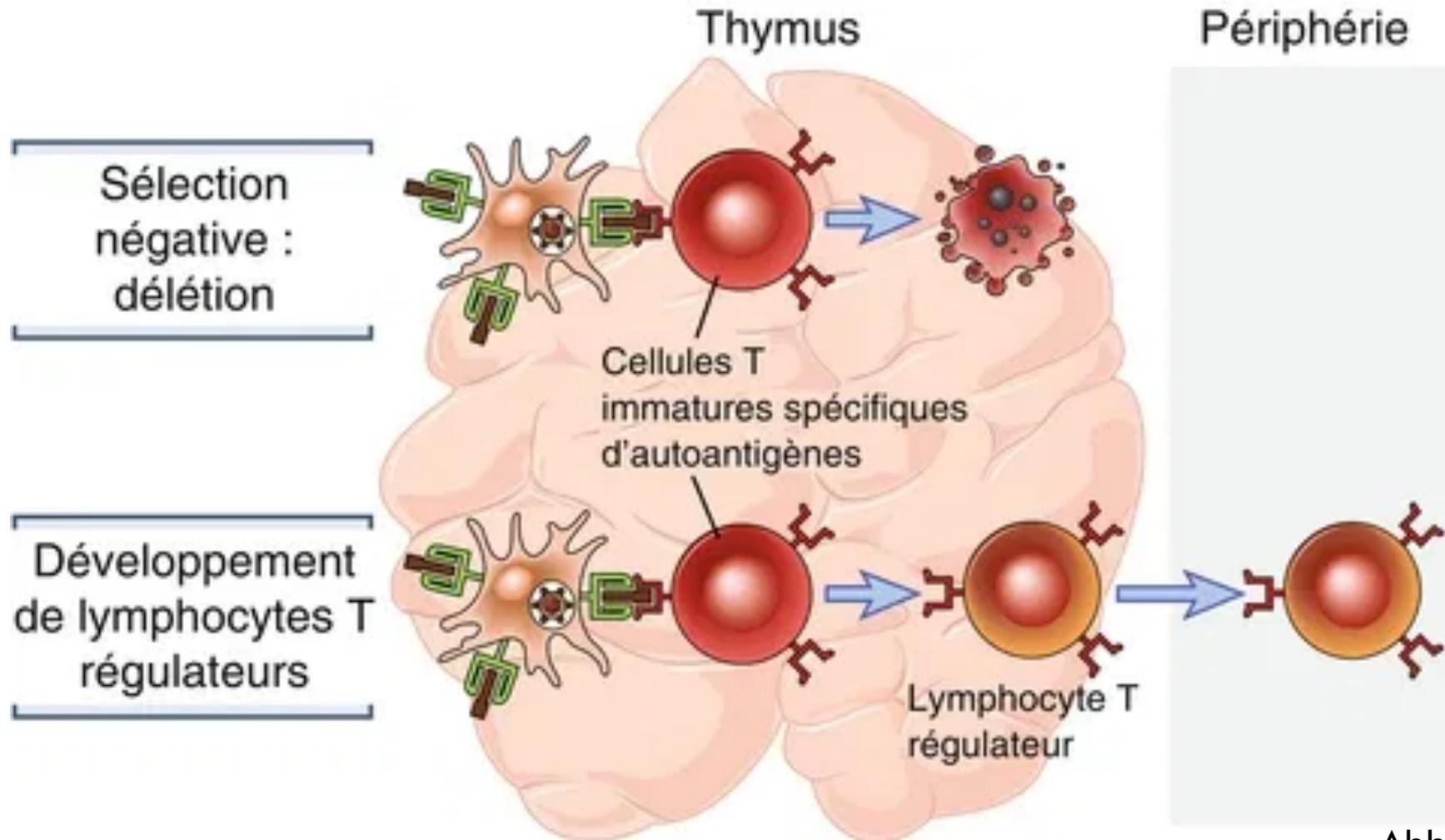
- intérêt en immunothérapie anti-tumorale
- mais à origine de MAI si activés de façon inadéquate

→ Importance de la tolérance périphérique

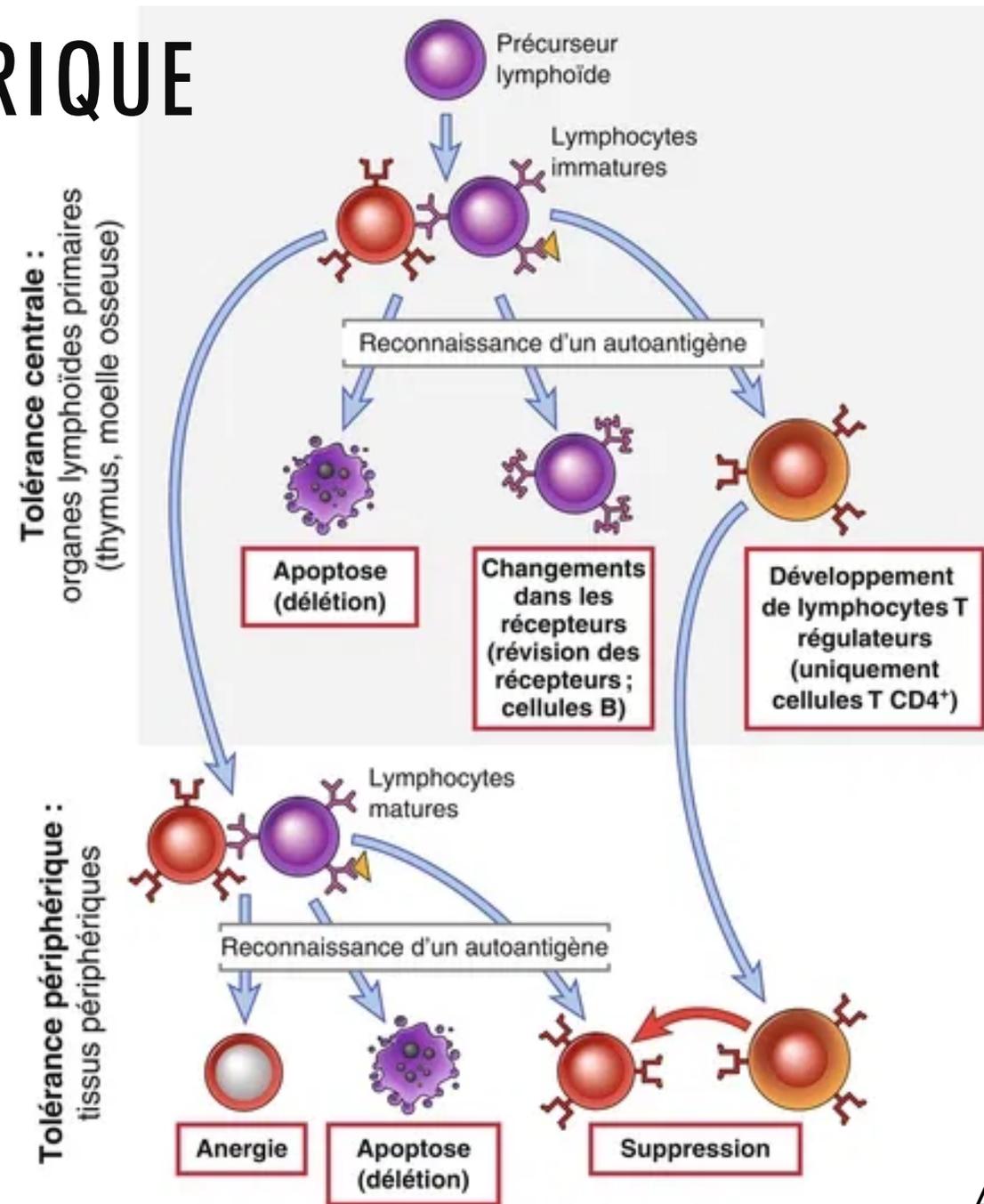
- absence de molécules de costimulation
- Treg

TOLERANCE THYMIQUE = TOLERANCE CENTRALE

TOLÉRANCE CENTRALE DES LYMPHOCYTES T

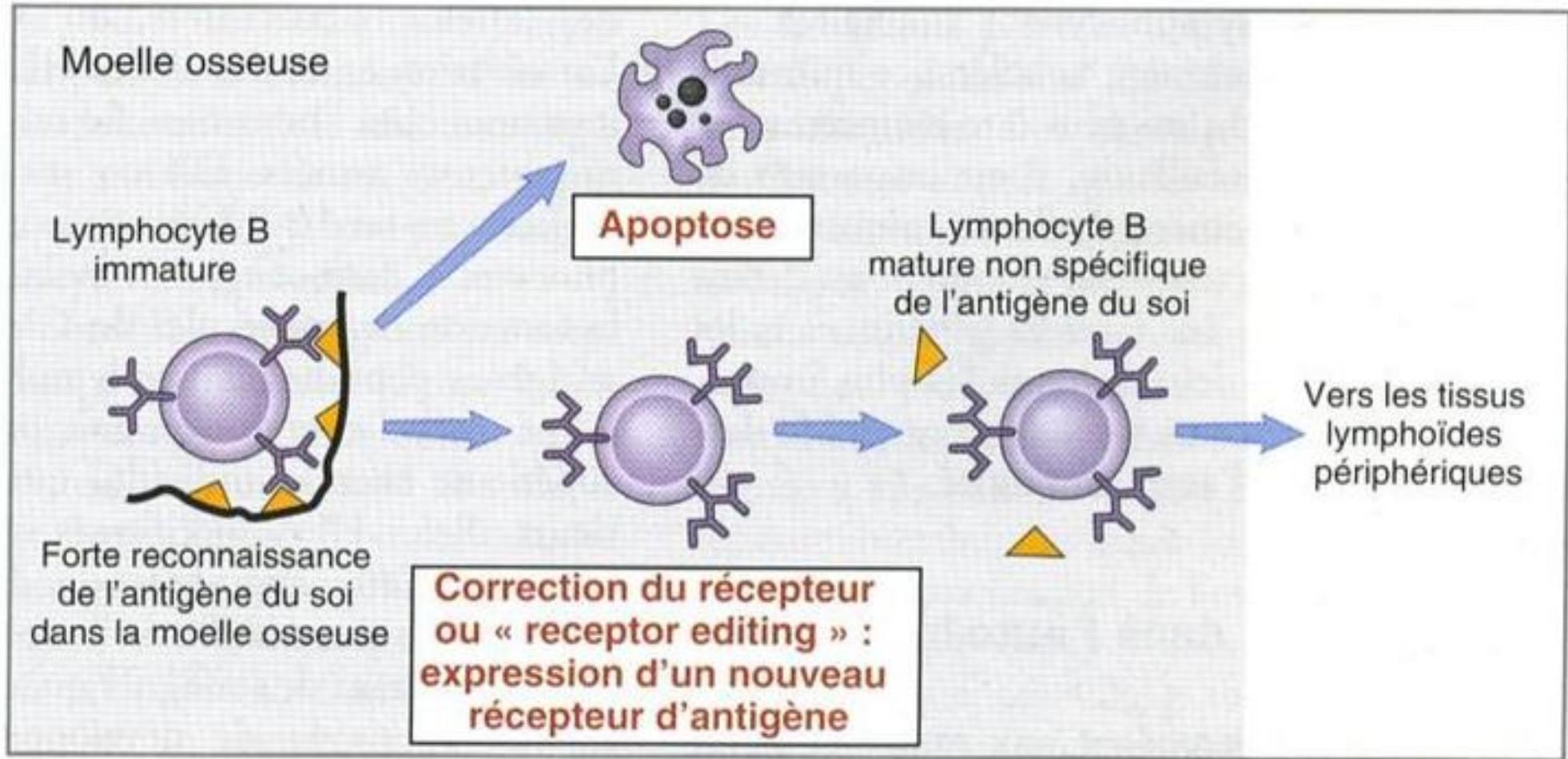


TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE DES LYMPHOCYTES T

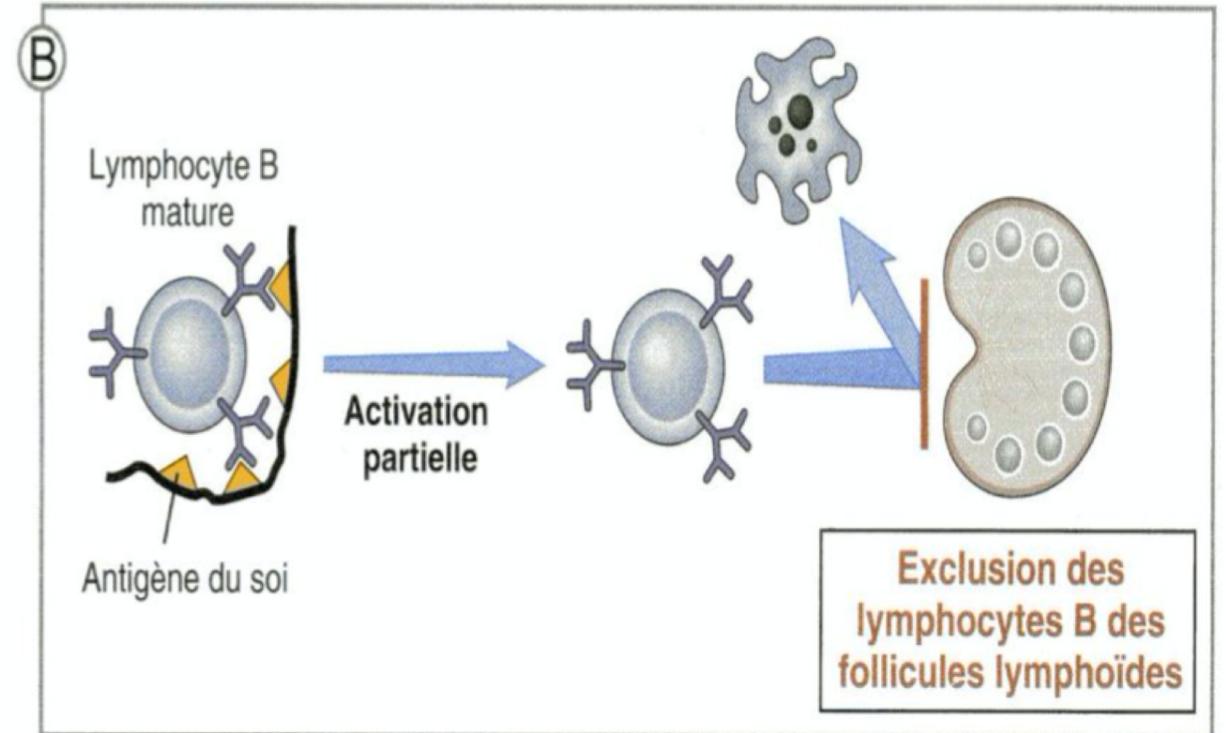
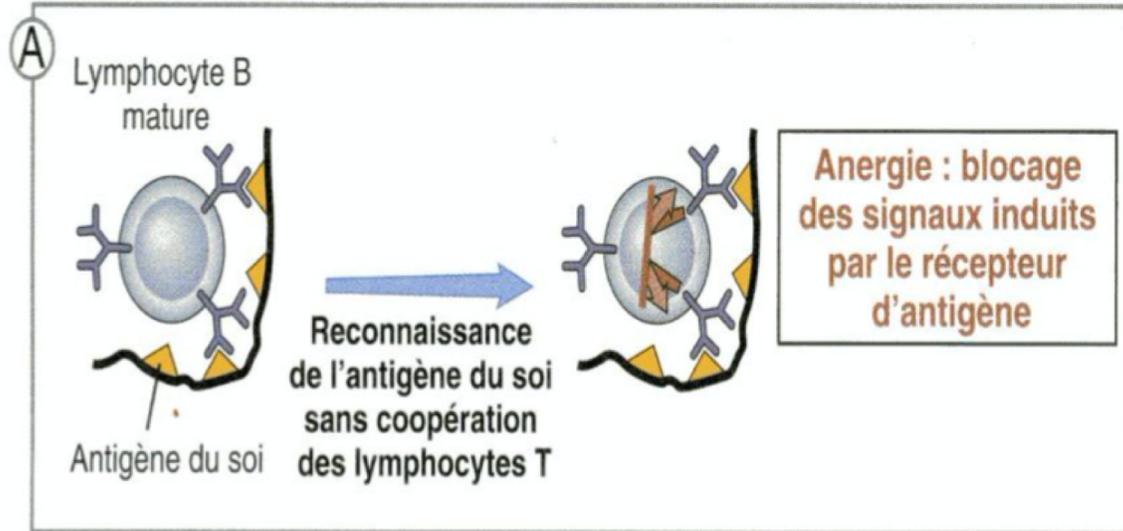


TOLÉRANCE CENTRALE DES LYMPHOCYTES B

Tolérance centrale (sélection négative)



TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE DES LYMPHOCYTES B



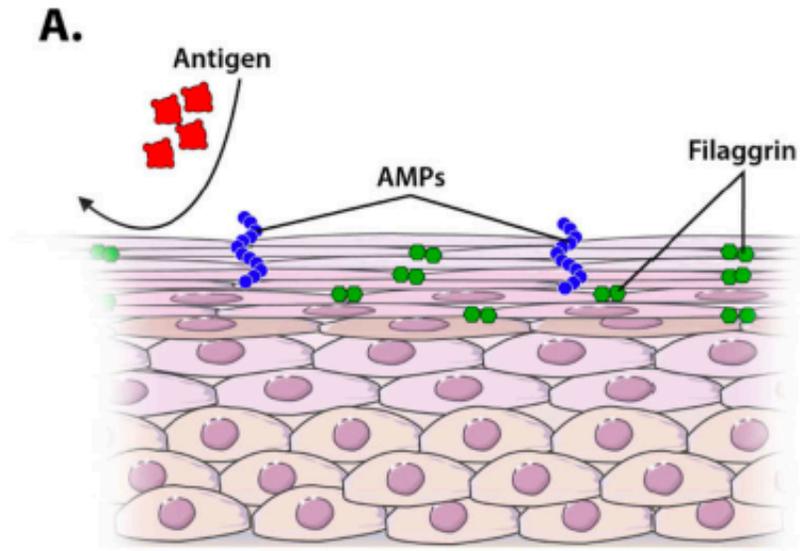
CONSÉQUENCES DE LA RUPTURE DE TOLÉRANCE

En fonction de la nature de l'antigène reconnu :

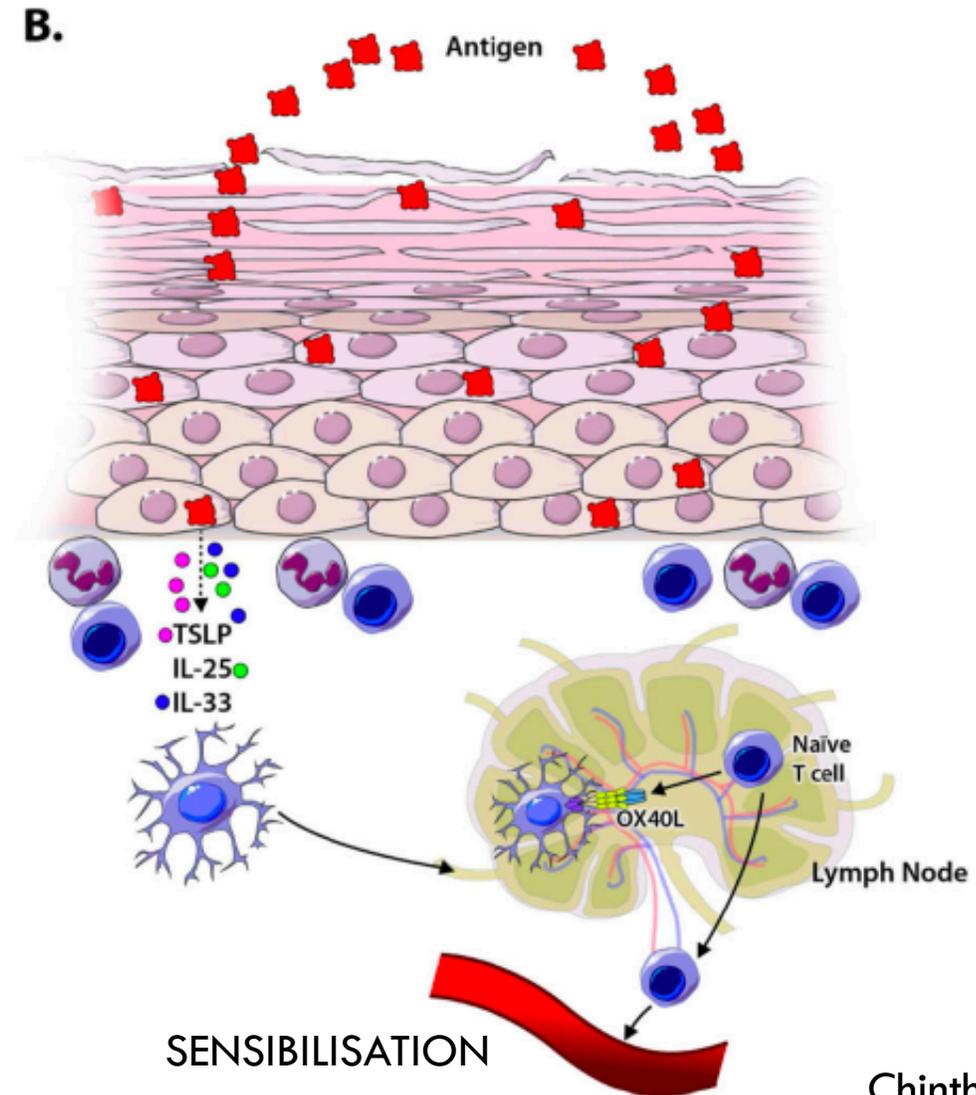
-réponse immunitaire contre les antigènes du soi : **AUTOIMMUNITÉ**

-rupture de tolérance vis-à-vis d'antigènes non-immunogènes
(aliments, air, contact avec la peau) : **ALLERGIE**

AU NIVEAU DE LA PEAU

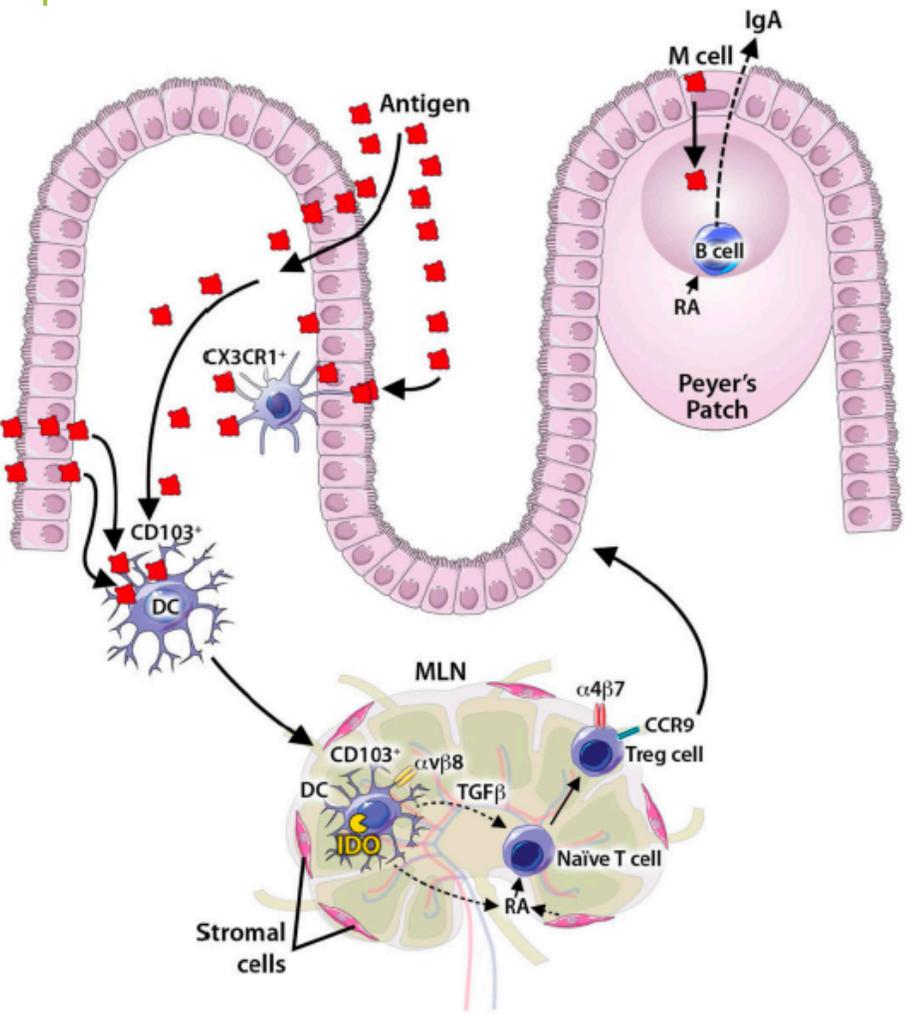


TOLERANCE



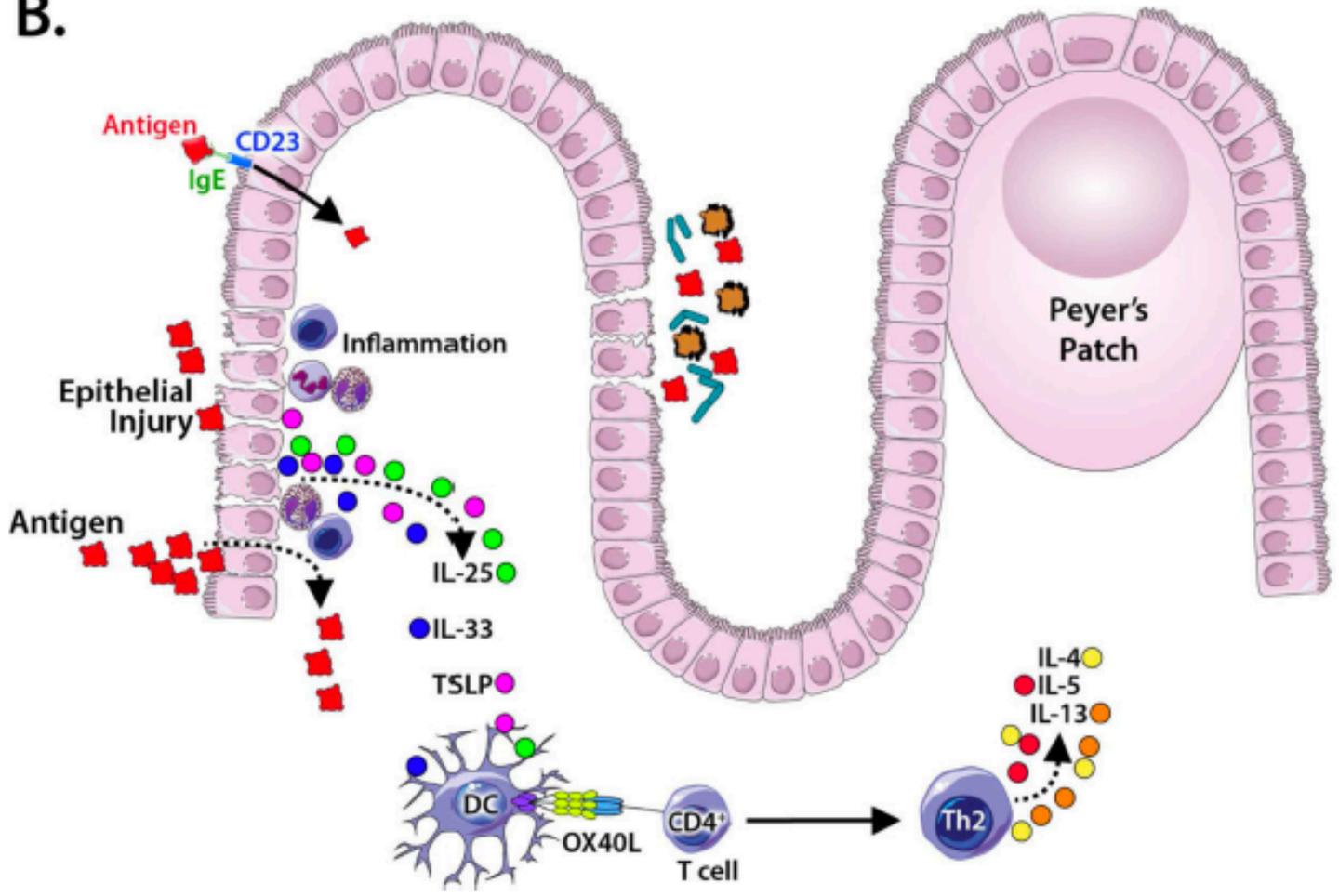
SENSIBILISATION

INTESTIN



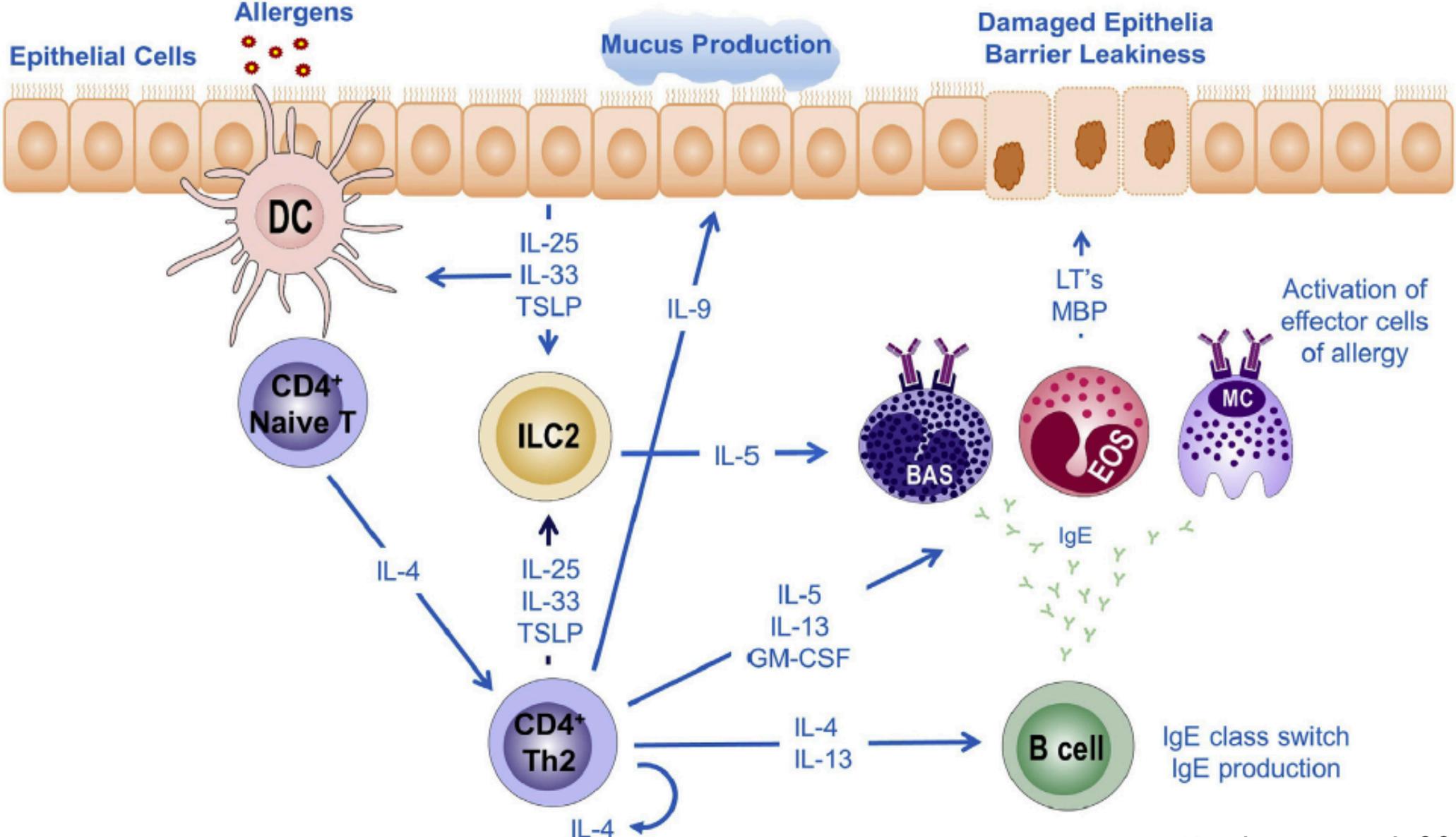
TOLERANCE

B.



SENSIBILISATION

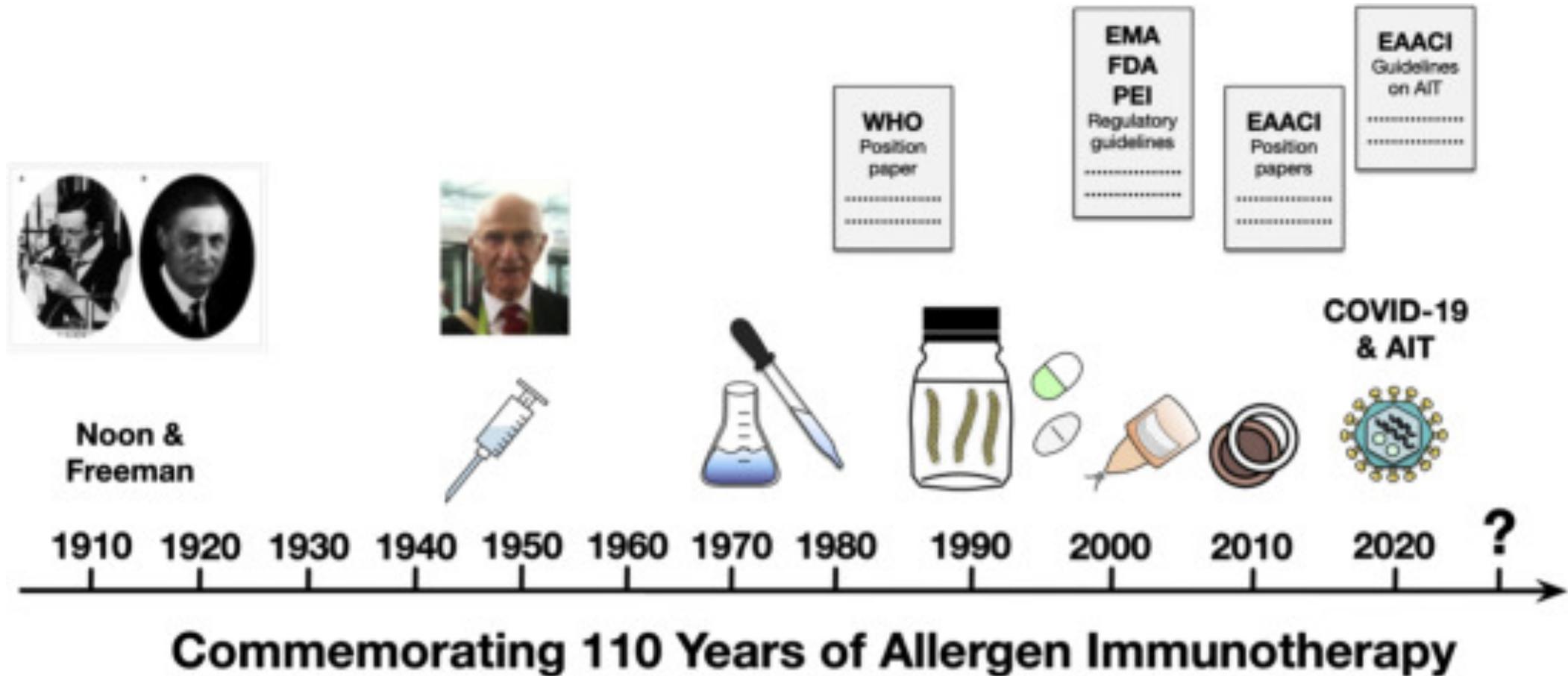
EN RÉSUMÉ



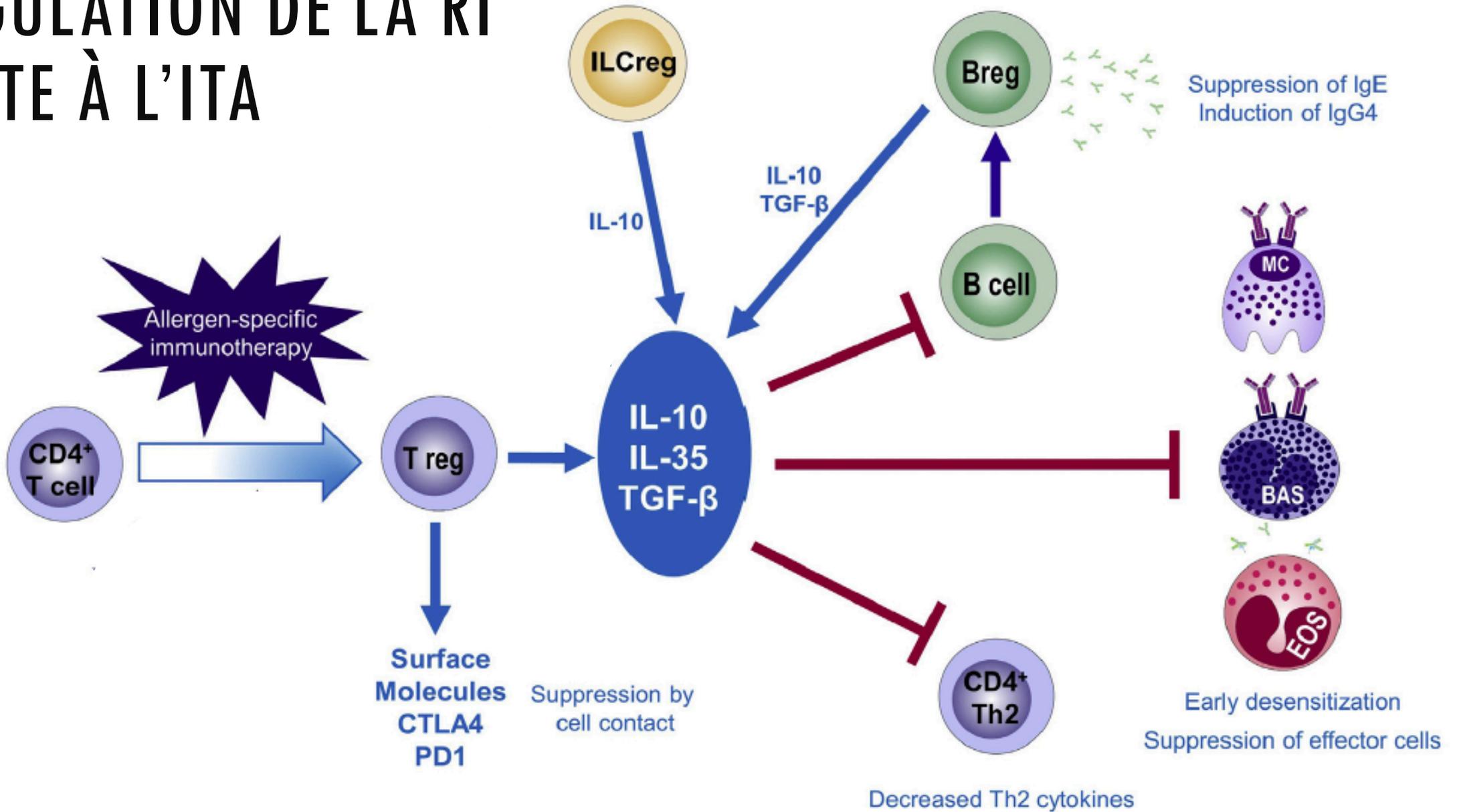


RÉTABLISSEMENT DE LA TOLÉRANCE?

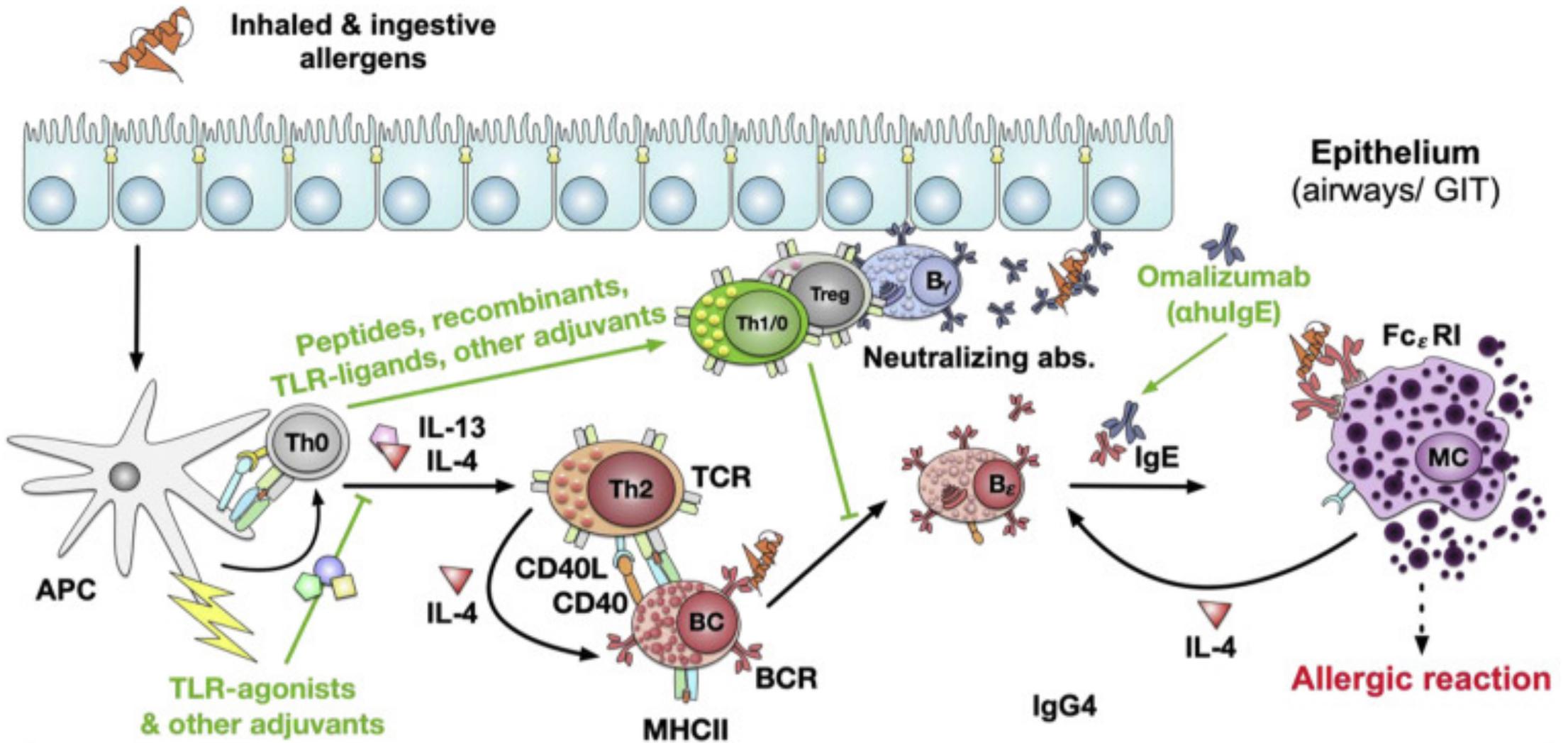
110 ANS D'IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DE L'ALLERGÈNE



RÉGULATION DE LA RI SUITE À L'ITA



NOUVELLES STRATÉGIES

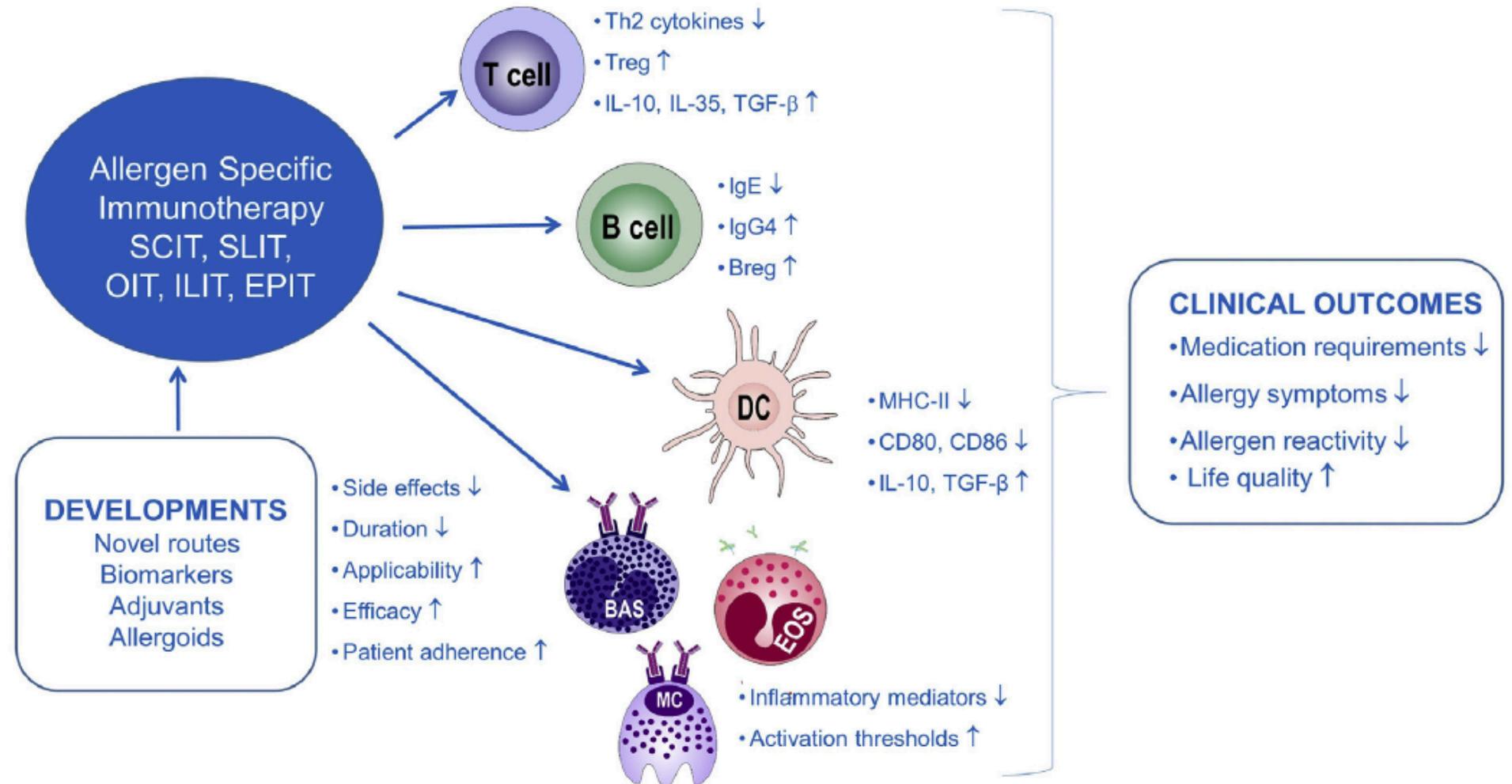


Internalisation →
processing → presentation

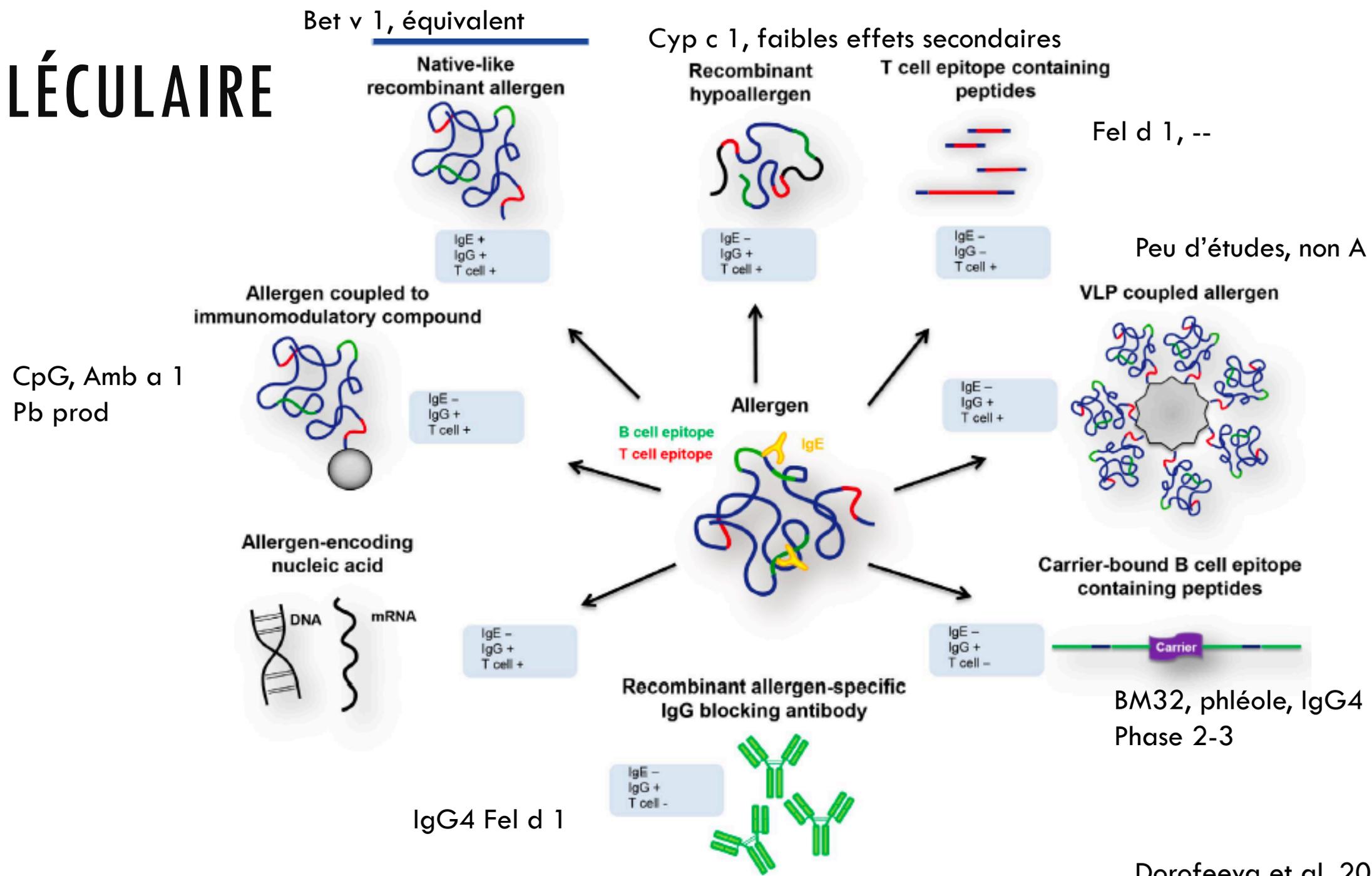
Activation →
differentiation → expansion

Elicitation

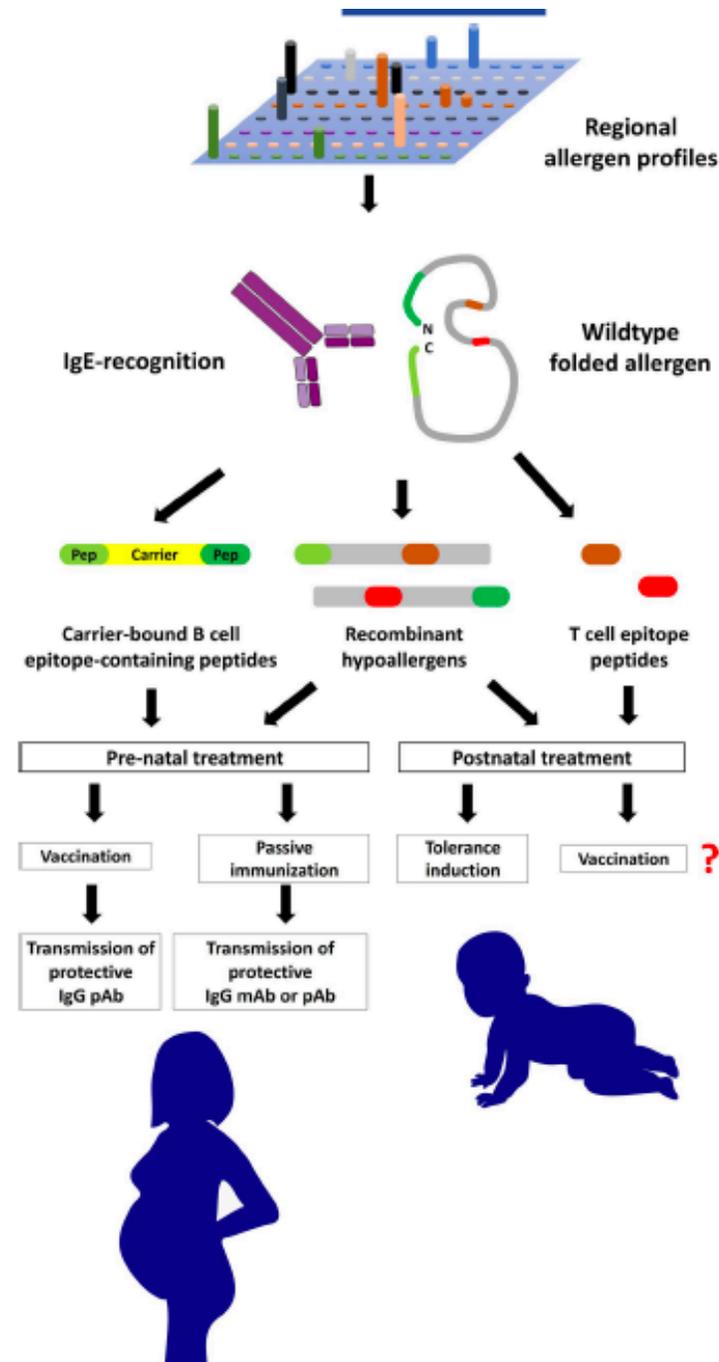
NOUVELLES STRATÉGIES



ITA MOLÉCULAIRE



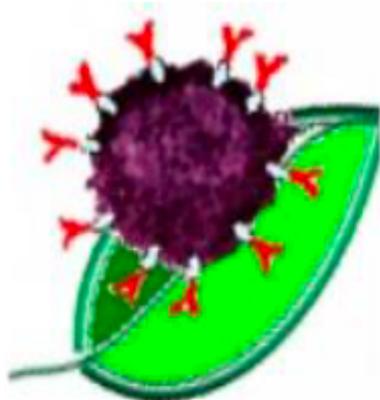
FUTUR ? PRÉVENTION SPÉCIFIQUE



CONCLUSION

Par la connaissance des clés de la tolérance immunitaire, les traitements ciblant son induction comme l'ITA représentent : une solution de vaccination thérapeutique et un potentiel prophylactique.

MERCI DE VOTRE ATTENTION



AllergoBioNet

