

Chap.02 La réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative fait intervenir des lymphocytes T et B. Les **lymphocytes T CD4** (ou LT4) jouent un rôle central et essentiel au niveau de la réponse immunitaire adaptative en stimulant la prolifération des autres lymphocytes, les LB et les LT CD8 (ou LT8).

Objectif : Montrer qu'une coopération cellulaire est indispensable à la réalisation de la réponse immunitaire adaptative.

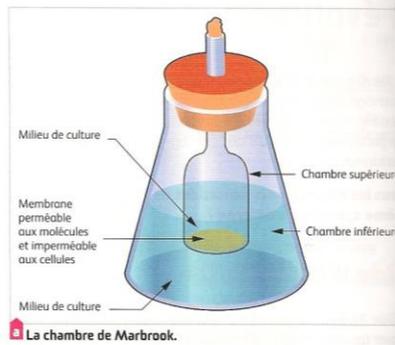
Doc1: Expérience avec la chambre de Marbrook.

▶ Dans les années 1970, de nombreuses équipes étudient la coopération cellulaire au cours de la réponse immunitaire adaptative à l'aide du dispositif mis au point par John Marbrook en 1967.

▶ On injecte à une souris des globules rouges de mouton puis au bout de trois jours, on extrait les lymphocytes à partir de sa rate.

▶ Les lymphocytes B et lymphocytes T isolés sont mis en culture séparément dans une chambre de Marbrook pendant trois jours supplémentaires. Plusieurs expériences sont réalisées avec différentes combinaisons cellulaires entre les deux chambres.

▶ Le milieu de culture est alors filtré et le surnageant recueilli est mis en contact avec des globules rouges de mouton. La présence d'anticorps dirigés contre les globules rouges de mouton se manifeste par une agglutination de ces derniers (formation de complexes immuns).



	Expérience 1	Expérience 2	Expérience 3	Expérience 4
Lymphocytes placés dans la chambre supérieure	Aucun	Aucun	Aucun	B
Lymphocytes placés dans la chambre inférieure	B	T	B et T	T
Agglutination	+	-	+++	+++

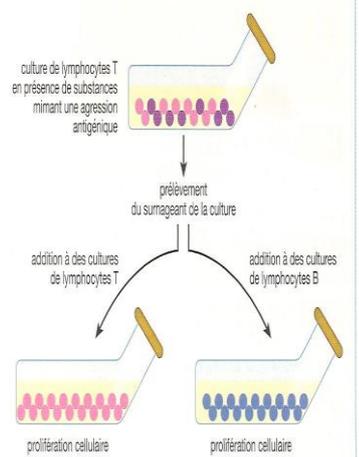
▶ Résultats des expériences en chambre de Marbrook.

Doc 2: Expérience de Morgan et Ruscetti (1975)

Des lymphocytes T, prélevés chez un sujet sain, sont cultivés en présence de produits stimulants qui, jouant le rôle d'antigènes, provoquent leur activation. Le surnageant de la culture (liquide dépourvu de cellules) est introduit dans des cultures de lymphocytes B et dans des cultures de lymphocytes T.

Remarques :

- L'analyse biochimique du surnageant révèle, entre autres, la présence d'une substance nommée interleukine 2.
- Avant prélèvement du surnageant, une analyse cytologique précise des lymphocytes de la première culture cellulaire révèle que les cellules productrices d'interleukine 2 sont des lymphocytes T CD4.
- Des cultures de lymphocytes B ou de lymphocytes T ne prolifèrent pas en l'absence de surnageant.

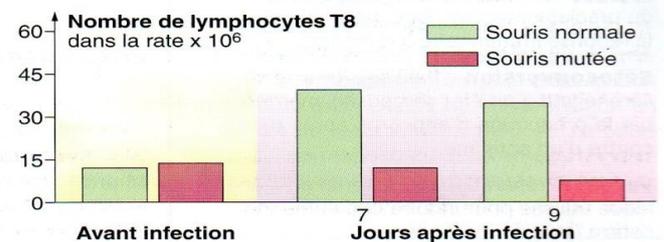
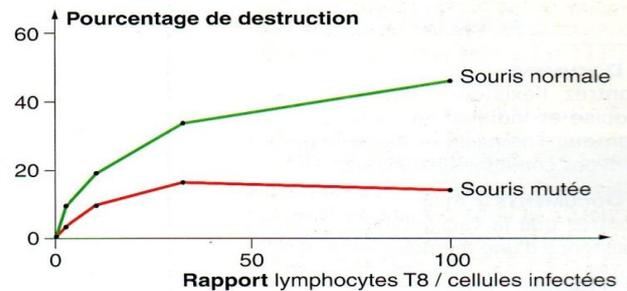


Document 2: Interleukines et lymphocytes T8 cytotoxiques

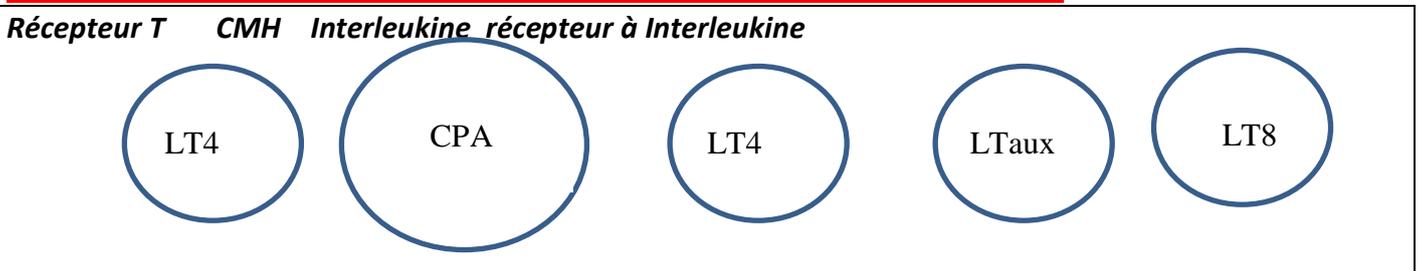
- Chez des mutants de souris, déficients en une interleukine (appelée IL2), on étudie la réponse immunitaire consécutive à l'infection par un virus (le virus de la chorioméningite).
- Pour cela, on mesure d'une part la capacité du système immunitaire à détruire spécifiquement les cellules infectées (a), et d'autre part le nombre de lymphocytes T8 présents dans la rate (b).

a Destruction des cellules infectées par le virus chez des Souris normales et mutées, sept jours après infection. Cette destruction est estimée selon une méthode utilisant la libération de chrome radioactif. Les cellules infectées, cultivées en présence de chrome radioactif, accumulent de la radioactivité. Leur destruction libère cette radioactivité dans le surnageant ; le pourcentage de radioactivité dosée, rapportée à la radioactivité initialement incorporée et naturellement relâchée, fournit le pourcentage de la destruction. L'abscisse correspond au rapport entre le nombre de lymphocytes T8 mis en contact et le nombre de cellules infectées.

b Estimation du nombre des lymphocytes T8 dans la rate chez des Souris normales et mutées, avant puis après sept et neuf jours d'infection.



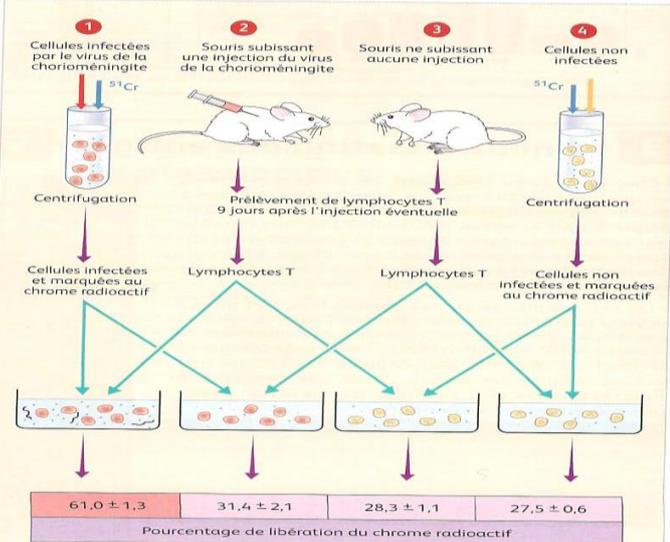
Proposez un schéma montrant les différentes étapes de la coopération cellulaire (utilisez le cours chap.02) en utilisant les différents acteurs de cette réponse proposés ci-dessous



Objectif: Préciser le mode d'action des lymphocytes T cytotoxiques

Doc.3: Lymphocytes T et immunité adaptative.

- ▶ Pour préciser les conditions de l'élimination des cellules infectées par un virus, on réalise *in vitro* deux cultures de cellules de souris, infectées (1) ou non (2) par le virus de la chorioméningite. Les cellules sont cultivées en présence de chrome radioactif (⁵¹Cr) qui rentre dans les cellules.
- ▶ Ces cellules sont ensuite cultivées avec des lymphocytes T, provenant de souris mises en contact ou non, neuf jours auparavant, avec le même virus (respectivement 3 et 4 sur le schéma).
- ▶ Le chrome entré dans les cellules peut être libéré soit spontanément soit du fait de la destruction des cellules qui le contenaient. La radioactivité du **surageant** traduit ainsi le pourcentage de chrome libéré, croissant avec l'importance de la destruction cellulaire.
- ▶ Dans cette expérience, le pourcentage de libération spontanée du chrome, non liée à une destruction, est de l'ordre de 30 %.



Libération de chrome radioactif dans différentes cultures cellulaires.

Doc 4: Reconnaissance et destruction des cellules infectées

2 La reconnaissance des cellules infectées

Il existe deux populations de lymphocytes T qui se distinguent par la présence à leur surface de **marqueurs membranaires** différents : les lymphocytes T CD4 et les lymphocytes T CD8. On s'intéresse aux T CD8, impliqués dans la destruction des cellules infectées par un virus.

On évalue le pourcentage de lymphocytes T CD8 spécifiques du virus de la grippe, du pneumovirus ou du virus de la chorioméningite dans le sang d'une souris n'ayant jamais été infectée, puis on réalise la même mesure huit jours après avoir contaminé la souris par le virus de la grippe.

Les cellules infectées expriment des protéines virales dont certains fragments apparaissent sur la membrane de la cellule hôte associés à des molécules du CMH. La cellule infectée expose ainsi en surface des antigènes que ne portent pas les cellules non infectées.

On détermine le pourcentage de destruction de deux populations cellulaires (1 et 2) exprimant en surface des fragments de protéines virales, par des lymphocytes T CD8 provenant de souris préalablement infectées huit jours auparavant par le même virus. La population 3 correspond à des cellules non infectées.

	Virus de la grippe	Pneumovirus	Virus de la chorio-méningite
Avant l'infection	0,1	0,1	0,2
8 jours après la contamination	8	0,18	0,24

Pourcentage de lymphocytes T CD8 spécifiques d'un virus avant et au cours de l'infection virale à la grippe par rapport au nombre total de T CD8 circulants. Les résultats sont fournis pour trois virus différents.

Reconnaissance et destruction de cellules infectées.

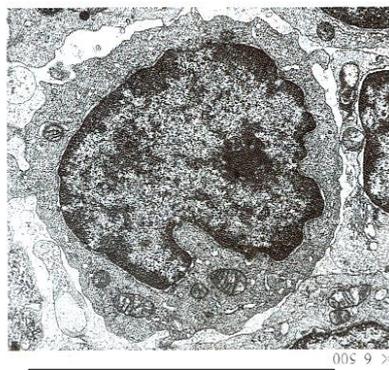
3 La destruction des cellules infectées

Le clone de lymphocytes T CD8 sélectionné lors de sa rencontre avec l'antigène présenté par un phagocyte se différencie en clone de lymphocytes T cytotoxiques, cellules spécialisées dans la destruction des cellules infectées par un virus.

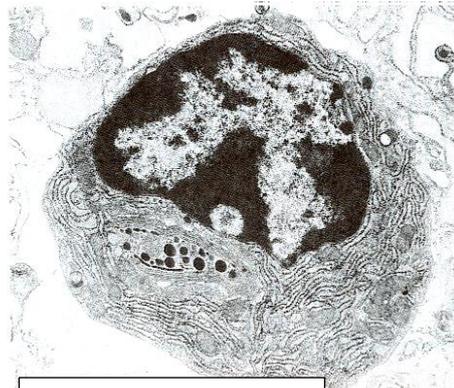
Grâce à un récepteur de leur membrane appelé TCR (pour récepteur des cellules T) les lymphocytes T cytotoxiques « scannent » la surface des cellules à la recherche de molécules du CMH présentant l'antigène auquel elles sont spécifiques. La reconnaissance et la fixation à cet antigène déclenchent l'émission de molécules cytotoxiques par le lymphocyte entraînant la mort de la cellule cible.

Lymphocytes T cytotoxiques reconnaissant de façon spécifique un antigène à la surface d'une cellule infectée (MEB, image colorisée).

Objectif: Préciser le mode d'action des lymphocytes B



Lymphocyte B



Plasmocyte

Comparaison:

Proposez un schéma montrant les différentes étapes de la coopération cellulaire (utilisez le cours chap.02) en utilisant les différents acteurs de cette réponse proposés ci-dessous

Interleukine récepteur à Interleukine anticorps membranaires antigène Anticorps circulants

LTaux

LB

Plasmo-cyte

Phagocyte