

TD N=°3 : Réponses immunitaires contre les infections virales

Exercice 1 :

Les lymphocytes NK détruisent les cellules infectées par un virus de manière non spécifique.

- 1) Expliquez comment, à la suite d'une infection virale, ces lymphocytes apparaissent dans l'organisme et expriment leur activité antivirale.

Les cellules NK sont un élément important de la **réponse innée antivirale**. Elles lysent les cellules infectées par **cytotoxicité naturelle** non restreinte mais régulée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. En effet, la plupart des virus après avoir infecté leur cellule cible y **induisent une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe I** ce qui diminue l'engagement des **récepteurs inhibiteurs**. Dans le même temps, la cellule NK activée augmente l'expression de surface de ses **récepteurs activateurs** (Figure 2). La résultante conduit à la lyse de la cellule cible par **exocytose** de granules contenant **granzyme** et **perforine** ou par un mécanisme dépendant de l'**interaction Fas/Fas ligand** ou encore par **cytotoxicité dépendante des anticorps** (Figure 1.A).

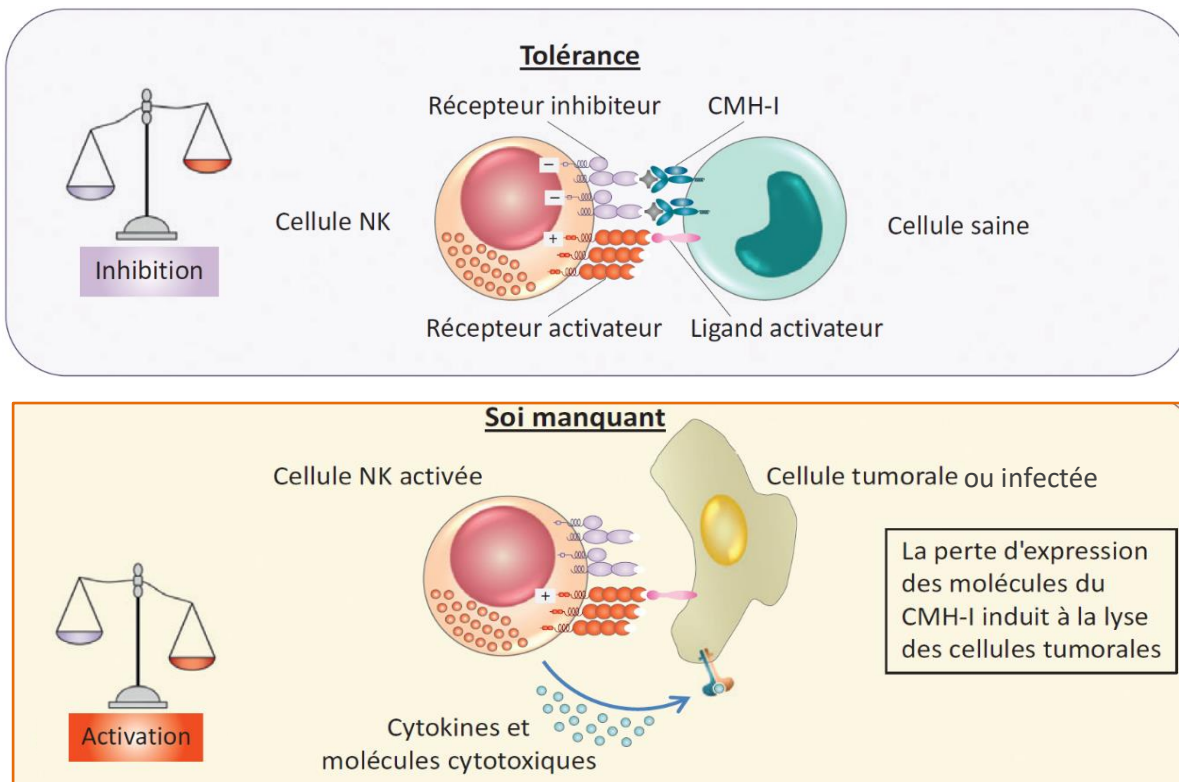


Figure 1 : Reconnaissance des cellules cibles.

Ce schéma représente dans le panel du haut comment les cellules saines exprimant des molécules CMH de classe I sont protégées de la lyse NK grâce à l'engagement des récepteurs inhibiteurs spécifiques de ces molécules. Dans le panel du bas, on voit qu'une cellule tumorale ou infectée « stressée » active les cellules NK en raison d'un déséquilibre lié à une perte des signaux inhibiteurs (soi-manquant).

2) Quelle est la différence entre les NK et les LTc.

Cellules tueuses naturelles (NK)	Lymphocytes T cytotoxique (LTc)
<ul style="list-style-type: none">• Les cellules NK sont un des composants de l'immunité dite « innée ».• Les cellules NK sont nommées « Natural Killer » en référence à leur capacité fonctionnelle à lyser des cellules tumorales ou infectées de manière naturelle, c'est-à-dire, sans exposition préalable à la cellule cible (absence de récepteurs spécifique).• La mise en place des fonctions NK est très rapide, car elle ne nécessite pas d'étape de prolifération ni de différenciation• Les cellules NK ne permettent pas l'élaboration d'une mémoire immunologique lorsque l'hôte est à nouveau confronté au même agent infectieux.	<ul style="list-style-type: none">• Les (LTc) sont des cellules qui intervient lors des réactions de l'immunité adaptative• Les (LTc) exercent par l'intermédiaire de leur TCR une cytotoxicité spécifique vis-à-vis de cellules présentant un épitope antigénique donné (la cytotoxicité est restreinte à la présentation antigénique par les molécules du CMH).• La réponse des (LTc) requiert plusieurs jours car elles nécessitent de réarrangements géniques pour leur différenciation et l'acquisition de leurs fonctions.• Les (LTc) permettent de conserver la mémoire de l'agresseur, lui permettant ainsi d'y répondre plus rapidement lors d'un contact ultérieur.

3) Quel est le rôle de l'interféron, perforine et granzymes.

➤ Le rôle des Interférons de type I (IFN- α/β)

- La production d'Interférons (IFN) de type I par les cellules infectées joue un rôle important dans la **résistance à l'infection et l'inhibition de la réplication virale** en inhibant la synthèse des protéines virales, en inhibant la pénétration, le bourgeonnement et la libération d'acides nucléiques viraux.
- En plus de leurs multiples activités antivirales, les IFN de type I ont des effets **immuno-régulateurs**. Ils **améliorent la présentation d'antigène** par les cellules dendritiques, ils **activent les cellules NK et les lymphocytes B** et prolongent la survie des lymphocytes T.

➤ Le rôle de la perforine et des granzymes

La **cytotoxicité directe des cellules NK** vis-à-vis des cellules anormales est leur fonction la mieux connue. Elle peut s'exercer par différents mécanismes, en général similaires à ceux employés par les lymphocytes T cytotoxique (LTc).

Suite à la reconnaissance de l'antigène par le TCR et la formation de la synapse immunologique cytotoxique, les granules lytiques sont sécrétés par le LTC au niveau de la synapse. La libération des molécules de **perforine** et les **granzymes** par l'exocytose induit la lyse de la cellule cible (Figure 3) :

- La **perforine**, comme son nom l'indique, forme des pores de taille nanométrique dans la membrane de la cellule cible, favorisant l'entrée des molécules de granzyme.
- Les protéines de la famille des **granzymes** sont quant à elles des enzymes capables d'induire la mort cellulaire, en clivant des molécules régulatrices de l'apoptose comme les **caspases** (i.e. processus de mort cellulaire programmée).

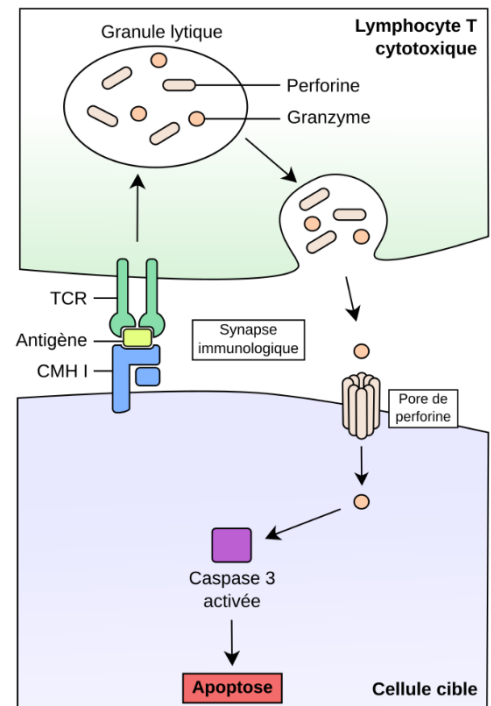
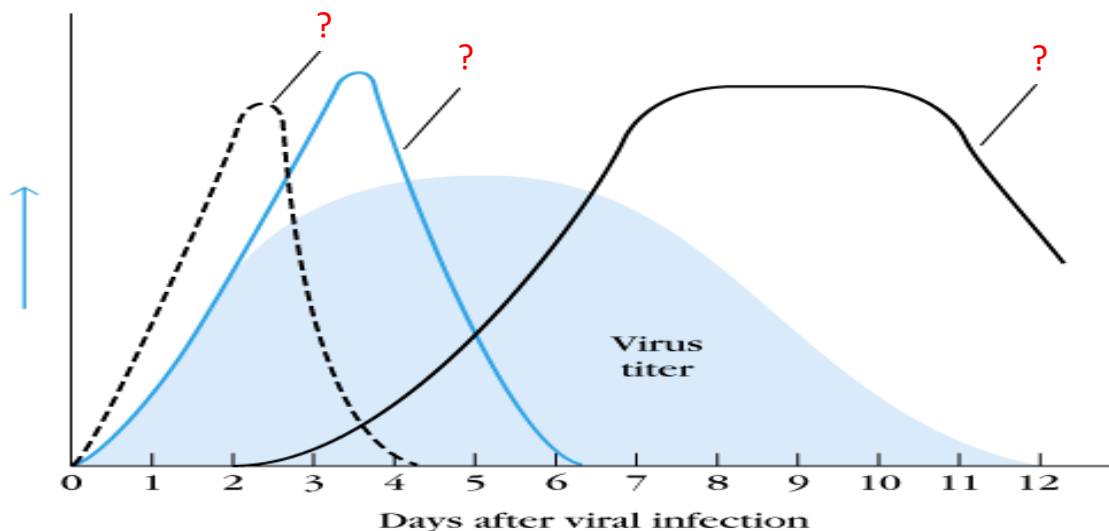


Figure 3 : Perforine, granzymes et mort de la cellule cible

Exercice 2 :

Suite à une infection virale, le dosage de différents acteurs immunitaires a été quotidiennement effectué chez le malade. La figure 4 représente la capacité du système immunitaire à développer des réponses antivirales à travers le temps



- 1- Sur cette figure, déterminez chaque acteur immunitaire.
 - Interférons alpha et bêta (IFN- α/β) — Cellules NK — Lymphocytes T cytotoxiques
- 2- Interprétez les résultats obtenus de dosage.
 - Quand on a une infection virale **l'immunité innée** intervient dans les heures, voire les minutes suivant l'infection par la production de différentes cytokines, notamment, les **interférons α et β** (ou **IFN de type I**) qui sont produits par les cellules infectées et les cellules dendritiques.

- Par ailleurs, ces IFN stimulent les **cellules NK**, on voit que leur concentration est parallèle à la production d'Interférons α et β et cela permet de limiter l'infection virale (c'est-à-dire que la charge virale ne continue pas à croître, mais ne diminue pas tout de suite)
- Les cellules NK ont une **activité antivirale directe** : elles reconnaissent les cellules infectées comme étant anormales et les lysent (grâce à la production d'effecteurs cytotoxiques) → donc elles limitent l'infection. Par ailleurs, elles secrètent diverses cytokines qui vont participer à la mise en place de la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T cytotoxique (LTc). À ce moment-là on observe que la concentration de virus est diminuée.

En résumé :

❖ Immunité Innée

- Production d'**IFN α et β** par les cellules infectées +++ et les cellules dendritiques.
- Lyse des cellules infectées par les **cellules NK**, activés par IFN et IL-12.

❖ Immunité adaptative

- La mise en place de la réponse **LT CD8+ cytotoxiques**

3- Expliquez le décalage dans le moment d'apparition de ces acteurs.

- L'activation de l'**immunité innée** dépend de récepteurs qui ne subissent pas de réarrangements géniques et qui sont, par conséquent, **prédéterminés** pour reconnaître des molécules présentes en cas d'infection virale. Une fois ces récepteurs activés, les cellules qui les expriment (**cellules NK**) agissent directement pour détruire ou limiter la progression de l'agent infectieux. **Cette réponse très rapide, débutant dans les minutes qui suivent l'infection.**
- À l'inverse, la mise en place de la **réponse adaptative** par les cellules dendritiques et macrophages qui internalisent et appréhendent les antigènes viraux ensuite elles migrent dans les ganglions lymphatiques pour activer les LT CD8 + naïfs qui vont se différencier en **LT CD8 + cytotoxiques (LTc)** qui posséderont les molécules nécessaires à la mort par apoptose des cellules cibles (Figure 5). Cependant, **cette réponse requiert plusieurs jours** avant d'atteindre son efficacité maximale.

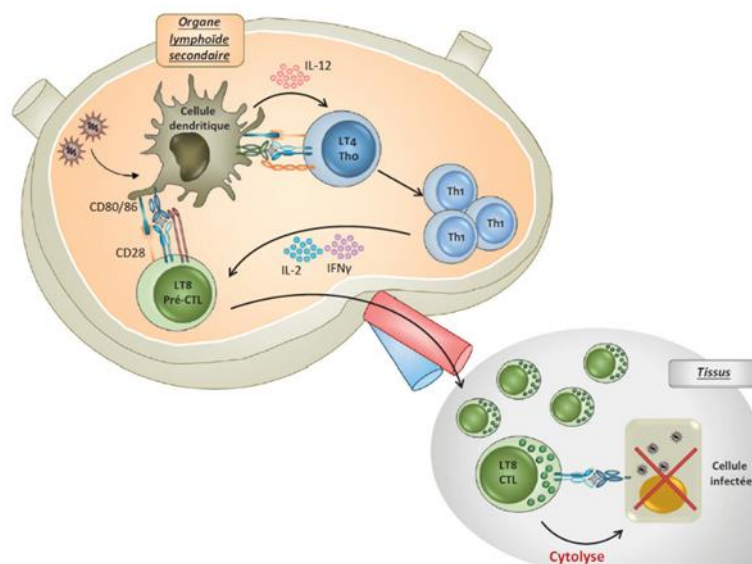


Figure 5 : Différenciation des LT CD8 + naïfs en LT CD8 + cytotoxiques.

Exercice 3 :

Indiquez la bonne réponse pour chaque série de propositions :

1- Le lymphocyte T cytotoxique est :

- une cellule effectrice différenciée qui intervient lors des réactions de l'immunité adaptative**
- une cellule effectrice différenciée qui intervient lors des réactions de l'immunité innée
- une cellule mature qui intervient lors des réactions de l'immunité adaptative
- une cellule mature qui intervient lors des réactions de l'immunité innée.

2- Le lymphocyte T cytotoxique est une cellule effectrice provenant de :

- la différenciation d'un lymphocyte NK
- la différenciation d'un lymphocyte T CD4
- la différenciation d'un lymphocyte T CD8**
- la différenciation d'un plasmocyte.

3- A la suite du contact cellulaire entre le lymphocyte T cytotoxique et la cellule cible, il détruit celle-ci :

- en la phagocytant
- en formant des complexes immuns
- en libérant des molécules**
- en attirant des plasmocytes