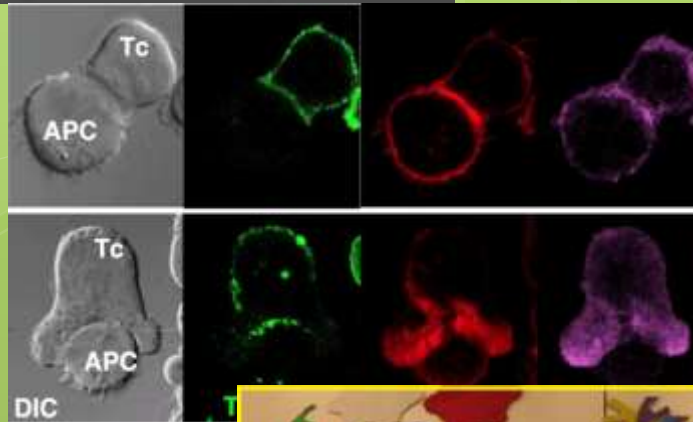
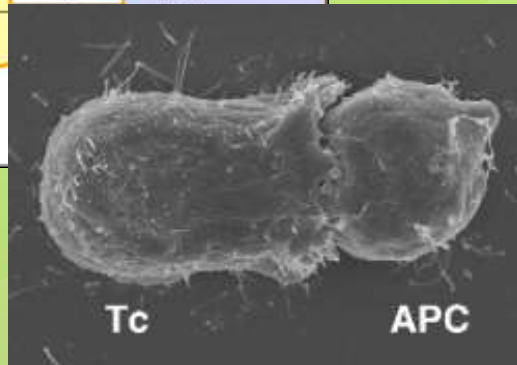
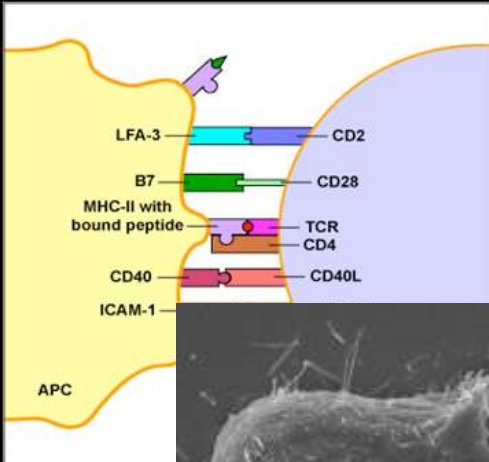




Penser,
expérimenter
et enseigner
l'immunologie

Les enjeux de cette journée

Françoise Salvadori, 12 janvier 2015

Pourquoi enseigner l'immunologie ?

- **Une science complexe donc éducative** (voir définition de la complexité de Philippe Kourilsky):
 - Tous niveaux d'organisation : *qui sont les immunologistes ? généticiens, biologistes moléculaires, physiologistes, écologistes...*
 - Un vocabulaire parfois hermétique
 - Des concepts « chargés » : soi /non-soi et alternatives
 - Un excellent terrain pour mobiliser des notions transversales à toute la biologie : spécificité – évolution – hasard – individu – système - modèles...
(Guy Rumelhard, Aster, 1990)
- **Des contenus éducatifs** : santé/citoyenneté
(exemple des vaccins)

Des dangers ?

- Dualités historiques : frontières et contours flous
 - Soi / non soi
 - Immunité innée / immunité adaptative
 - Immunité cellulaire / immunité humorale
 - TH1/TH2...
- Finalisme
 - Récepteurs « spécifiques », immunité « adaptative »
(*prévus pour reconnaître le virus de la grippe ? ad hoc*)
- Anthropocentrisme (*programmes scolaires...*)
- Langage métaphorique ++ : le registre de la guerre ou de la cognition → *utile/dangereux ?*

Définitions...

- L'immunologie s'est historiquement définie comme la science qui étudie les défenses des organismes contre les agents pathogènes
- C'est évidemment restrictif : *dérèglements internes ... (cancers, mal.inflammatoires, allergies)*
- Ne pas perdre de vue l'étymologie de toutes les « ...logies » : le discours sur

L'émergence d'une discipline biologique : un peu d'histoire

- ◉ **Observer/Expérimenter** :
inoculation/varioloisation/vaccination → pratiques empiriques difficiles à dater, bien avant de connaître les microorganismes et l'immunité !
- ◉ **Théoriser** : Metchnikoff et tous les autres / le non-soi, le danger, la discontinuité...
- ◉ **Communiquer/faire une communauté/enseigner** : *The Journal of Immunology* (1916), *The American Association of Immunologists* (1913) (la SFI en 1966), 1^{ère} chaire d'immunologie en 1924 (Cornell, USA)
 - ◉ En France : l'enseignement de l'immunologie à l'université se répand dans les années 80 et dans l'enseignement secondaire à peu près en même temps (1984 pour le lycée ?, Guy Rumelhard)



JAMA, février 1911

IMMUNOLOGY

A MEDICAL SCIENCE DEVELOPED THROUGH ANIMAL
EXPERIMENTATION

FREDERICK P. GAY, M.D.

Professor of Pathology, University of California
BERKELEY, CAL.

Perhaps no other of the medical sciences can be so suitably discussed in relation to animal experimentation as immunology, because no other science has been so dependent on this method of attack for its development.

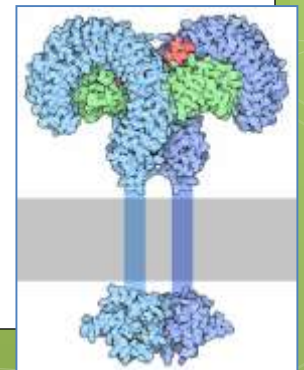
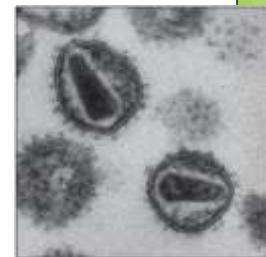
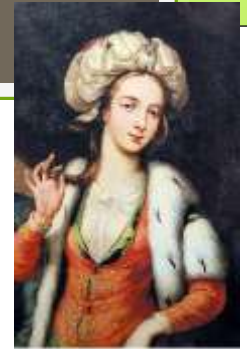
The science of immunity, or immunology, would explain the mechanism by which the animal body is enabled to resist disease. In addition to its fascination as a biologic science, immunology offers the added interest of the greatest human utility, the prevention and cure of disease; and precisely in this vital significance lies at once the importance of the science and a potential danger to its sound development. This danger arises in an overanxiousness to apply supposedly specific agents before the principles that underlie their apparent effect have been determined. The history of immunology has, indeed, brought into particular relief certain interesting relations of theory to practice, worthy of more philosophic discussion, but we may content ourselves with an attempt to point out the usual sequence of observed facts, logical deduction, inductive experiment, and, in concluded chapters, application of principle in the diagnosis and prevention of disease.

Un acte de naissance prudent

- **L'expérimentation animale...**
- *Une science biologique de la plus grande utilité pour l'homme, pour la prévention et le traitement des **maladies***
- *Danger d'appliquer des agents supposés **spécifiques** avant que les principes qui les sous-tendent soient déterminés*
- *Mériterait davantage de discussion **philosophique**, mais on se contentera de...*

Microbiologie et immunologie

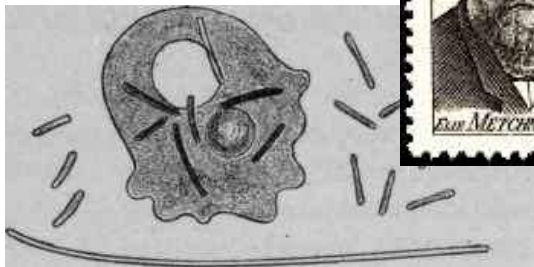
- Les maladies dont parle Gay sont infectieuses : l'immunologie émerge de la microbiologie/bactériologie
- Anne-Marie Moulin (*La vie, et alors ?* Belin 2013) définit 4 périodes dans l'histoire de l'immunologie, en fonction de ses liens avec la microbiologie :



- **Avant la microbiologie**
(inoculation/variolisation/vaccination → des pratiques empiriques difficiles à dater, au moins début 18è)
- **L'époque pastorienne** (et Koch...) : théorie des germes et atténuation des microbes, phagocytose et Antikörper.... (les prophéties)
- **L'émancipation** : les haptènes, l'immunochimie, la théorie du soi et du non-soi, concepts de système/réseau...
- **Retour à la microbiologie ?** (SIDA/ « nouvelles » maladies ?) : vision plus écologique de la maladie - commensaux/pathogènes – PAMP/TLR : lien inné/adaptatif – trouble conceptuel autour du soi ...

Les modèles en immunologie

- A chacune de ces périodes, dans chaque pays, dans chaque laboratoire : des modèles différents → on voit ce qu'on cherche à voir



Metchnikoff / bacille Anthrax



Behring / bacilles de la diphtérie



La ménagerie des immunologistes



1796



1882



1887



1890



1920



1996



2011

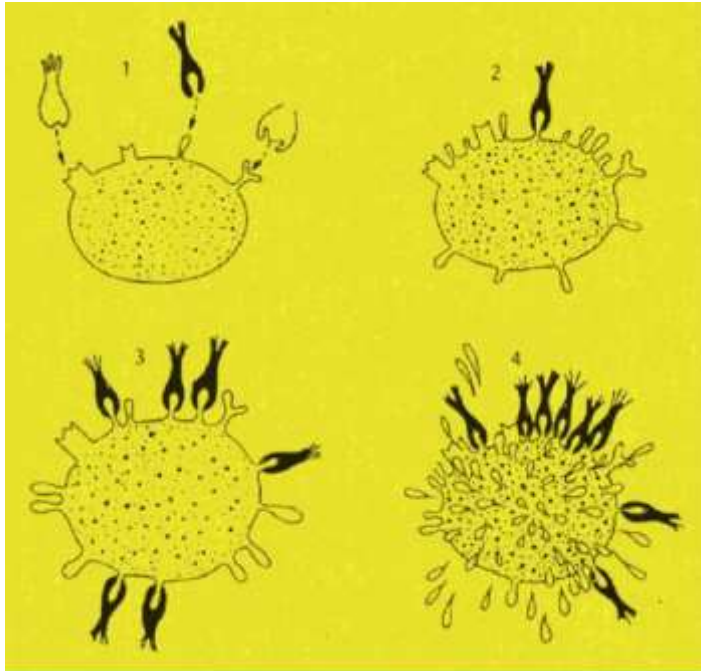
L'individu ou l'espèce : quel est le bon modèle ?

- Les chiens de Richet : Neptune et les autres face au poison d'actinie (*Each of us is differentiated from the rest of mankind not only by our mentality, but also by our chemical constitution, « On guinea pigs, dogs and men: anaphylaxis and the study of biological individuality, 1902–1939, Ilana Löwy, 2003*)
- Ecologistes / immunologistes : les uns se focalisent sur la diversité dans les paramètres d'immunocompétence (corrélation avec autres paramètres biologique) / les autres recherchent des résultats reproductibles entre individus...
- Pb des lignées pures/établies (cellules ou animaux), éloignées du réel → mais les anticorps monoclonaux sont bien utiles !

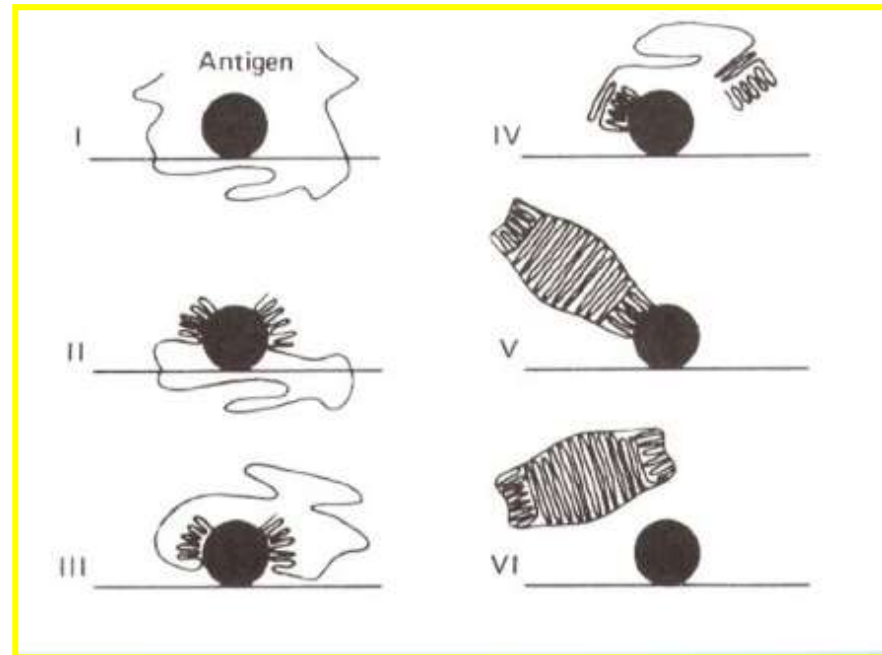
Le polymorphisme

- Notion difficile, en classe et à la fac (ainsi que la diversité)
- Nous sommes les descendants.... : le « terrain » devrait pouvoir être mieux caractérisé (CMH et autres polymorphismes plus restreints, cytokines, microbiote...)
 - Tout le monde ne meurt pas d'Ebola, pourtant peu variable, ni même du VIH sans traitement
 - Grande inégalité devant le risque allergique, d'auto-immunité...

Modèles et modélisation sur le papier

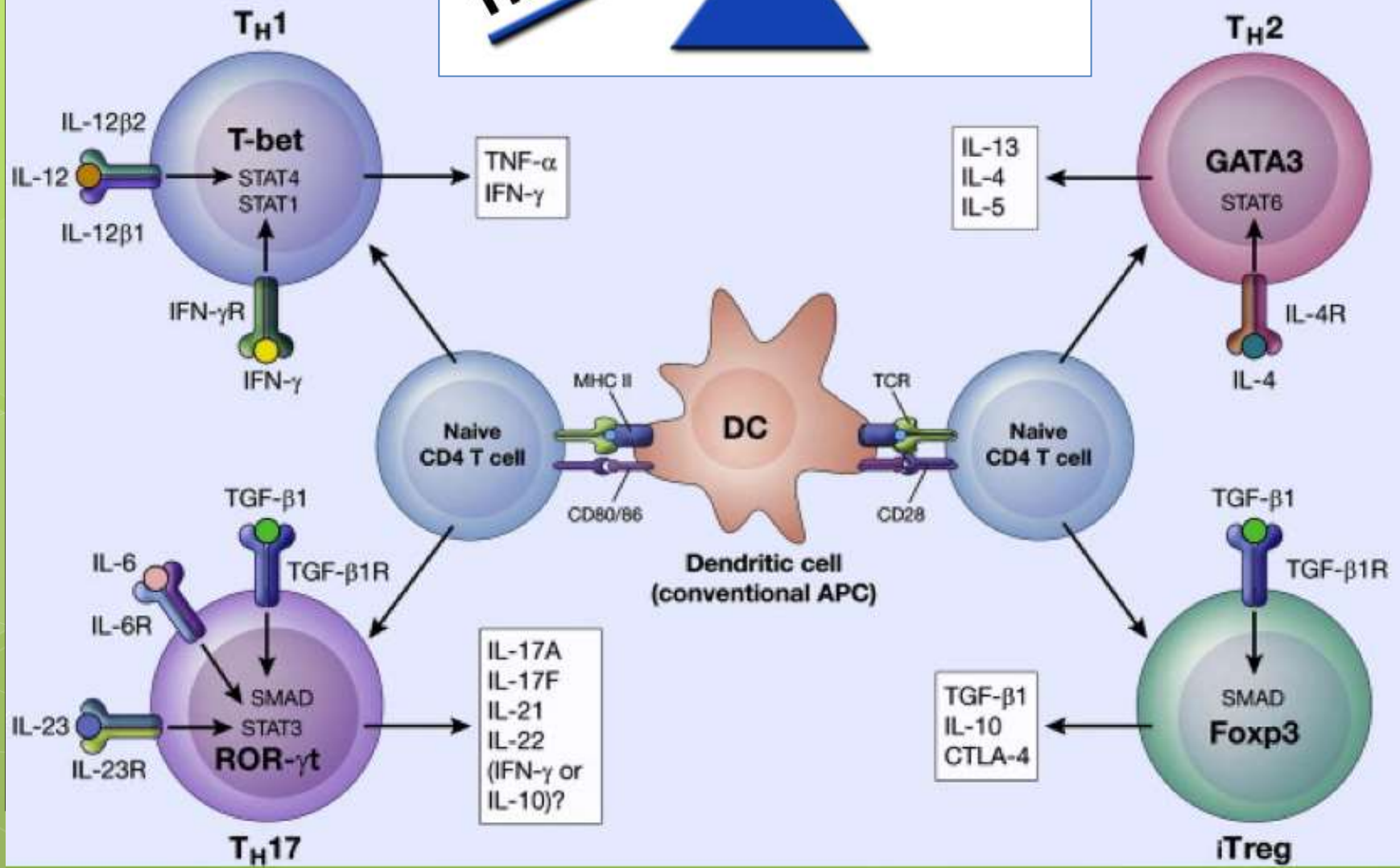
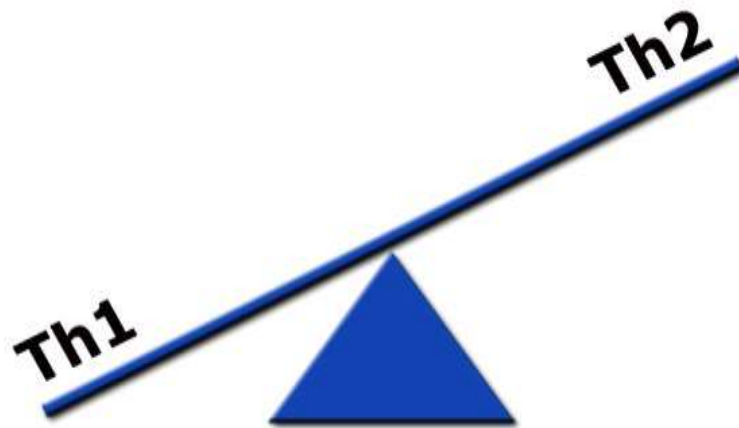


Ehrlich : les chaines latérales
1900



Pauling : théorie instructive
1940

Plus
actuels



Modèles et techniques

- L'histoire de la discipline est très marquée par les techniques, qu'elles viennent d'autres disciplines (l'immunochimie, la microscopie, la fluorescence...) ou qu'elles s'exportent vers d'autres champs (*anticorps monoclonaux, très gros marché du secteur des biotechnologies*)
- Un aspect important de l'enseignement dès le secondaire : ELISA, Ouchterlony, agglutination... → intérêt didactique ?



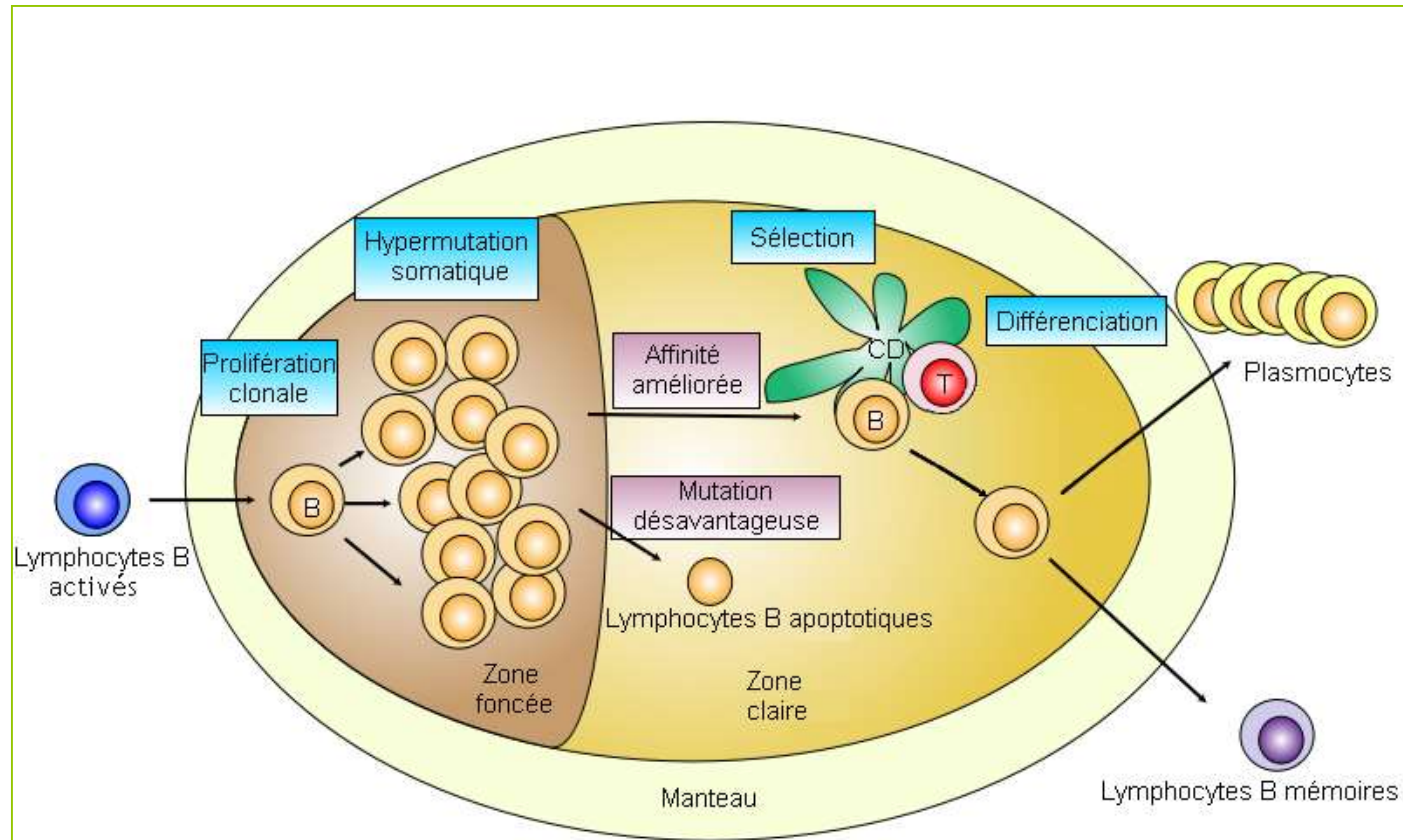
Autres concepts transversaux à l'œuvre en immunologie

spécificité – évolution – hasard – système -

Le hasard au cœur de l'immunité

- A l'œuvre dans les phénomènes de recombinaison de segments géniques qui aboutissent à des récepteurs T et des anticorps
- A l'œuvre dans les mutations qui affectent les gènes des Ig dans les ganglions
- A l'œuvre dans les rencontres des cellules avec un antigène et des cellules entre elles...

Darwin dans les ganglions : l'évolution au sein de l'individu



B : Lymphocyte B
T : Lymphocyte T
CD : cellule dendritique mature

Evolution et co-évolution

- Co-évolution entre une tumeur et son environnement (en particulier immunitaire), entre un virus /parasite et le SI de son hôte (l'anophèle ne rejette pas le plasmodium, le HLA porte la marque sélective des épidémies passées... la Reine Rouge)
- Evolution des fonctions immunitaires au cours de l'émergence des espèces et de leur diversification : bcp à apprendre → mais les programmes sont surtout centrés sur l'homme...

La spécificité...

- Un récepteur ou un anticorps capable de se lier au virus de la grippe n'a pas été généré *pour cela*
- Pas si spécifique que cela : *la multiréactivité est la règle plutôt qu'un bruit de fond*
- Entre cellules qui se « reconnaissent », importance du nombre de couples récepteur/ligand, de leur affinité individuelle...
→ *influence le temps d'interaction qui aura ou non des csq fonctionnelles*



Vaccins, une éducation à...



1973,
Bangladesh

- La vaccination est malmenée, mais ce n'est pas nouveau (*infos en accéléré*)
- C'est une pratique particulière où se mêlent l'individuel et le collectif (*vaccin altruiste, couverture vaccinale*), où la responsabilité des décideurs est grande (2009)
- Education : apprendre à distinguer les avis, les opinions, les rumeurs, les craintes, des données objectives et historiques (*variole, polio*)
- La prophétie pastorienne ne s'est pas encore réalisée : il y a des échecs ... mais des victoires avec les traitements par anticorps.

IMMUNOLOGY

The science of life and survival

Philippe Kourilsky

Professeur émérite au Collège de France

IMMUNOLOGY IN LIFE AND SURVIVAL

- Immunology is part of a large set of body defense mechanisms
- Defenses against what ?
 - **External** hazards :
 - Wounds, food
 - Predators (lions...)
 - *Infectious agents*
 - **Internal** hazards
 - Internalized infectious agents
 - *Internal mistakes*

WHICH MISTAKES ?

- DNA replication and transcription (*aging, cancers*)
- Protein synthesis and misfolding (*Alzheimer*)
- Molecular and cellular recognition processes (*autoimmune diseases*)
- Metabolism (*metabolic diseases*)
- Various organ dysfunctions (*cirrhosis, etc.*)
- Need for recognition and disposal of **waste**
- Need for **quality control** and **error correction** mechanisms

ROBUSTNESS IN COMPLEX SYSTEMS

- Why mistakes ? There are more and more opportunities for mistakes as complexity grows
- Robustness is defined as the ability of a (complex) system to go on working decently in spite of external and internal hazards (aircraft)
- The body defense system (including the immune system) is the expression of its robustness
- Infections may be detected through the recognition of the infectious agent and/or the disorders which it triggers
- The same defense system takes care of internal and external hazards, linking infections and cancers.

GENERAL FEATURES OF THE DEFENSE SYSTEM

- One multi-layered, but integrated system
- 15-20% of the body ?
 - Blood, lymph, lymphoid organs
 - Involves almost every cell (interferons)
- Includes surveillance + control of errors + effector mechanisms + homeostasis
- Deals with the entire body (organs + metabolism + microbiota)

THE GAME OF CHANCE AND COMPLEXITY

- The defense system copes with random hazards
- Mistakes often occur by chance, and increase in frequency with the complexity of a machinery
- Additional mechanisms cope with random errors, so that defense mechanisms add to complexity
- Defense mechanisms are themselves complex (antibodies, TCR, etc.)
- Robustness is a driver of evolution
- *P. Kourilsky Le Jeu du Hasard et de la Complexité (2014)*

HOW A GENERAL SURVEILLANCE SYSTEM HAS EVOLVED

- A general system should check on :
 - Circulating molecules and particles (viruses, etc.)
 - The surface of cells
 - *The inside of cells*
- An unsolvable problem ?
- The solution : *dynamic, statistical, sampling of internal small molecules and protein motifs (peptides)*
 - These internal motifs need to be exposed on the surface
 - This is the primary role of MHC molecules
 - Hence the Major Histocompatibility Complex

THE IMMUNE BIG BANG :

FROM PARTIAL TO GENERAL COVER

- Innate immunity
 - Limited specific recognition of « foreign » or abnormal motifs by a small number of receptors
- Adaptive Immunity
 - Unlimited recognition by a large number of receptors beared by B cells and T cells
 - New organs (thymus)
 - Regulation of expansion and localisation
 - Cytokines and chemokines

EVOLUTIONARY BREAKTHROUGHS

- Two novelties :
 - Quasi-universal cover, implying the recognition of the « universe of 3D shapes »
 - Display of internal cellular features
- Two remarkable inventions :
 - **Composite genes** (randomly assembled gene fragments)
 - **Composite proteins** (namely MHC-peptide complexes)
- Two refinements on the antibody side :
 - Structural diversification by somatic mutations
 - Functional diversification by replacement of constant regions

FEATURES OF THE ADAPTIVE RESPONSE

- Dendritic cells
- Dual recognition system : Integral proteins (B cells) and peptides (T cells)
 - Congruence ensured by internalisation of antigen-antibody complexes
 - A fundamental quality control device (lamprey)
- The challenge of organising the encounter of specific T and B cells and their distribution:
 - Architecture of lymphoid organs
 - Regulation of cell traffic

ABOUT SPECIFICITY

- The « key and lock » representation which describes enzyme-substrate associations, does not necessarily hold for the interaction between macromolecules
- A specific immune reaction often results from a succession of moderately (or even poorly) specific elementary reactions
- Cell specificity may be adjusted by various mechanisms (B cells and T cells)
- A distinct specificity principle : « to be in the proper place, at the proper time, in the proper state of activation »

– *Issues of quality control and management of waste*

COMPLEXITY AND INTEGRATION

- The complexity of living organisms is extremely high
- « Modules » are defined as « relevant » subsets within the complex system
- Modules may be physical (ribosomes, isolated cells) or virtual (the set of T cells, etc.). For virtual modules, « relevance » requires discussion
- Integration is critically associated with modularity
- Innate and adaptive immunity are intricately
- The immune system itself has no defined borders
- It overlaps energy management, metabolism, chronobiology, the role of microbiota, the nervous system, etc.



Conférence AFPSVT
12 janvier 2015

Intégrer l'autre : soi, non-soi et identité en immunologie

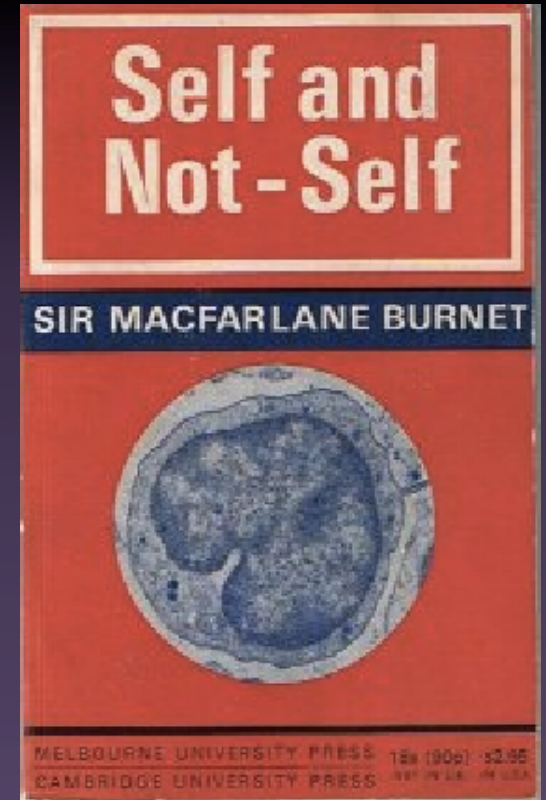
Thomas Pradeu

(CIRID, UMR5164, CNRS & Univ. Bordeaux)
(précédemment Paris-Sorbonne)

Site web: <http://thomaspradeu.com>
Mail: thomas.pradeu@u-bordeaux.fr

L'immunologie, science du soi et du non-soi?

- E.g. Burnet (1969), Klein (1982), Clark (2008), etc.
- Les termes « soi » et « non-soi ».
- Exemple : allogreffe



Grefe de rein



Centralité de l'idée de rejet de ce qui est différent

- Au cœur de l'immunologie se trouverait l'idée de « **rejet** ».
- Ce « rejet » serait tourné vers le « **non-soi** » (tout ce qui diffère du « soi », y compris lorsque l'entité concernée pourrait être utile à l'organisme).

Plan

1. Quelques remarques pour caractériser l'immunologie actuelle
2. La théorie du soi et du non-soi en immunologie
3. Critique de la théorie du soi et du non-soi
4. Intégrer l'autre : vers un interactionnisme co-constructionniste

1. Quelques remarques pour caractériser l'immunologie actuelle

1/ Une discipline centrale, accordant une grande importance aux concepts

- L'une des sciences « reines » d'un simple point de vue statistique.
- Confluence science fondamentale et médecine.
- Domaine très expérimental et moléculaire.
- Conceptuel et théorique. (Soi, non-soi, tolérance, stress, danger, système, réseau, autoimmunité, etc.)
- Place pour analyses philosophiques.

2/ Une science qu'il est très difficile de définir

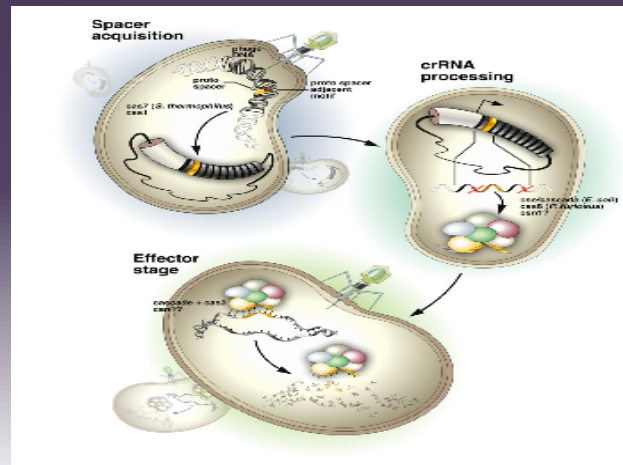
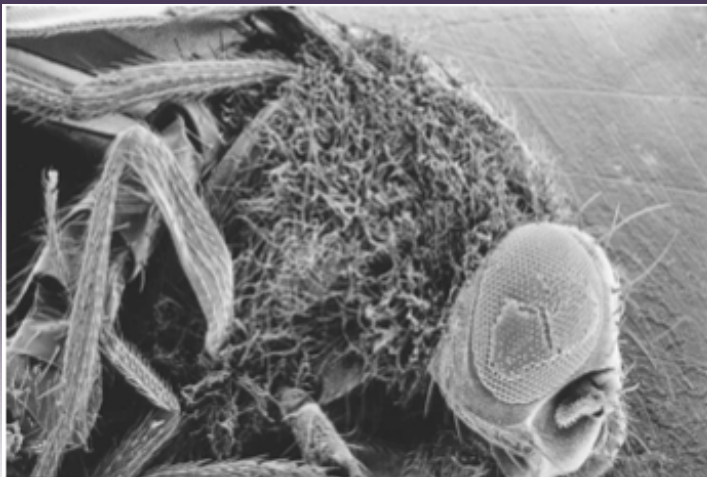
- Domaine étudiant les défenses contre les pathogènes? Pbl: cancers, transplantation, autoimmunité normale.
- Science du système immunitaire? Mais : qu'est-ce qu'un « SI »? Toute immunité présuppose-t-elle un « système »?
- Science du soi et du non-soi? Critiqué ici.
- Science du maintien de l'homéostasie? Trop vaste (tout le domaine classique de la physiologie).
- -> L'activité définitionnelle, typiquement « philosophique », trouve un magnifique terrain d'application dans l'immunologie.

3/ Une science dans laquelle les questions évolutives doivent encore être approfondies

- Une des manières de définir et de mieux comprendre les objets biologiques : reconstruire leur évolution.
- => Question à la fois du *domaine* et de *l'évolution* de l'immunité.
- Une véritable révolution au cours des 20 dernières années.

Quels organismes possèdent un système immunitaire?

- Une extension progressive.
- Vertébrés à mâchoires (immunité « adaptative »).
- Tous les vertébrés.
- Invertébrés : vers, ascidies, travail décisif sur la drosophile.
- Plantes. (DeYoung and Innes 2006; Dodds&Rathjen 2010).
- Procaryotes? (Makarova et al. 2006; Barrangou and Horvath 2007)



Peut-on reconstruire l'histoire évolutive de l'immunité?

- Tout dépend de la définition d' « immunité »! (notamment de la question de savoir si tout être vivant possède une « immunité »)
- Travaux importants sur l'évolution de l'immunité adaptative, mais beaucoup d'interrogations demeurent (notamment avantage en terme de fitness de l'immunité « adaptative »)
- Travaux également sur l'évolution de l'immunité innée.
- Beaucoup reste à faire sur ces questions.

Conséquence

- Difficile de définir l'immunologie.
- Difficile de définir les concepts centraux de l'immunologie.
- Difficile de reconstruire l'évolution de l'immunité.

Conséquence

- Difficile de définir l'immunologie.
- Difficile de définir les concepts centraux de l'immunologie.
- Difficile de reconstruire l'évolution de l'immunité.
- => Il n'est guère surprenant qu'il soit parfois difficile de l'enseigner!

Ici

- « Déconstruction » : critique des notions de « soi » et « non-soi » en immunologie
- « Re-construction » : comment concevoir l'immunité autrement?

2. La théorie du soi et du non-soi en immunologie

Théorie du soi et du non-soi



- F.M. Burnet (1899-1985)
- Deux principes :
 - 1) L'organisme déclenche une réponse immunitaire de rejet contre toute entité qui lui est étrangère (« non-soi »)
 - 2) L'organisme ne déclenche pas de réponse immunitaire de rejet contre ses propres constituants (« soi »).

Prolongements contemporains

- Klein (1982), Dausset (1990), Clark (*In Defense of Self*, 2008), etc.

- J-M. Claverie (1990) :

C'est bien le caractère d'individualité qui est en jeu dans ce processus [le rejet de greffe], puisqu'une greffe de l'individu à lui-même (autogreffe) est toujours tolérée. C'est donc *l'autre, l'étranger* qui apparaît, au sens propre, épidermiquement *intolérable*.

- Tran et al. (*Science*, 2014) :

The human immune system has evolved to recognize and eliminate cells expressing foreign, nonself antigens.

3. Critique de la théorie du soi et du non-soi

Difficultés de la théorie du soi et du non-soi

1. Autoréactivité et auto-immunité

(Hypothèse : le développement et l'homéostasie comme origine évolutive de l'immunité.)

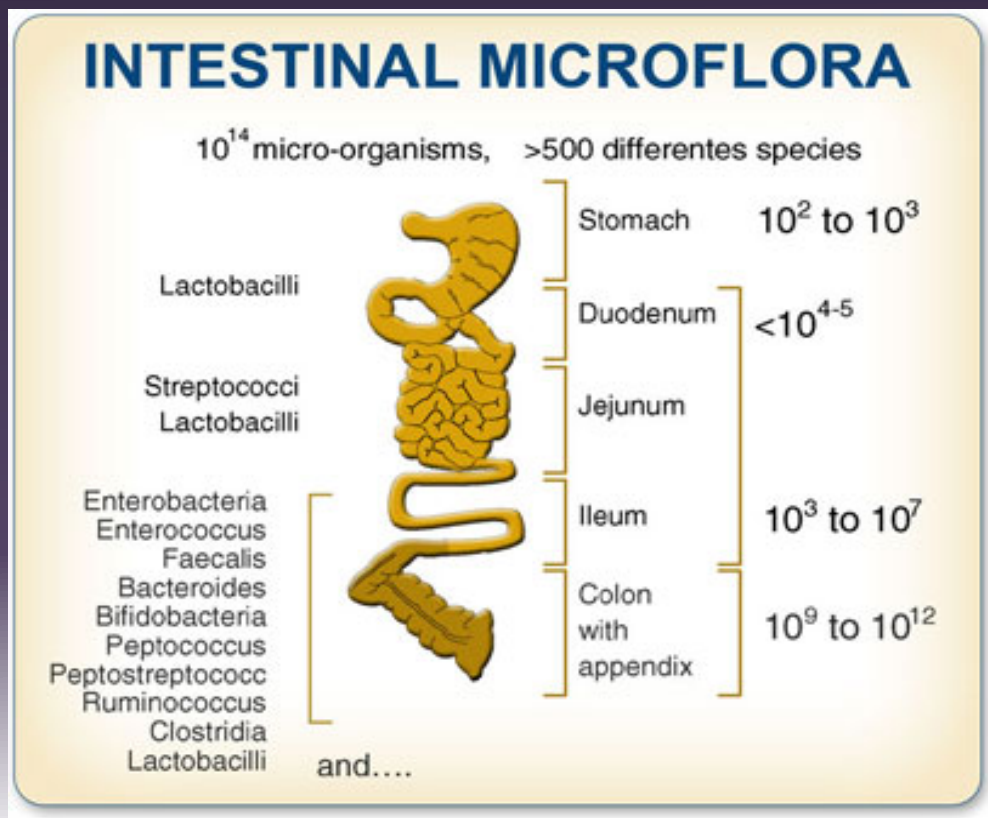
2. Tolérance immunitaire : foeto-maternelle; chimérisme; greffes; microbiote.

Tauber A.I. (1994), *The Immune Self: Theory or Metaphor?* Cambridge University Press.

Pradeu T. (2012) *The Limits of the Self: Immunology and Biological Identity*. Oxford Univ. Press.

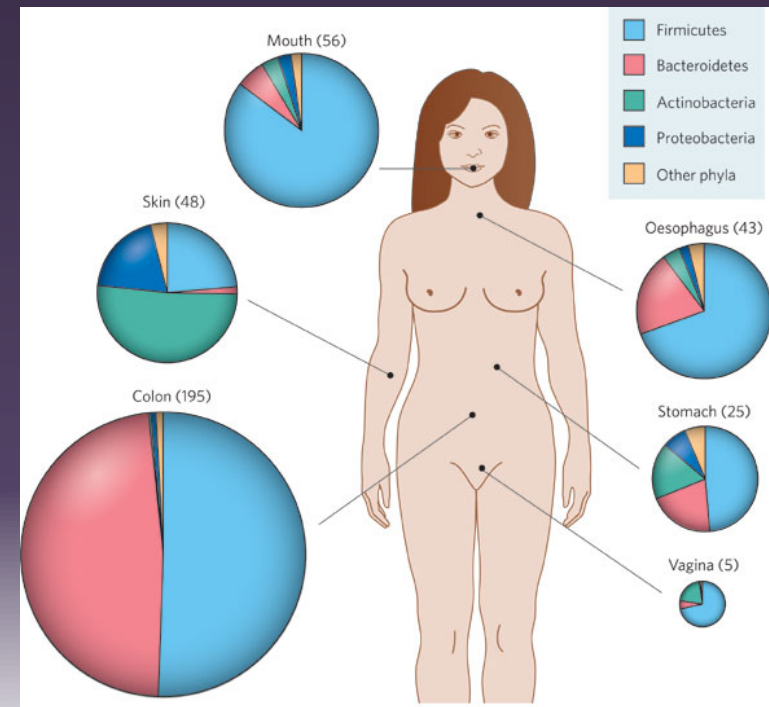
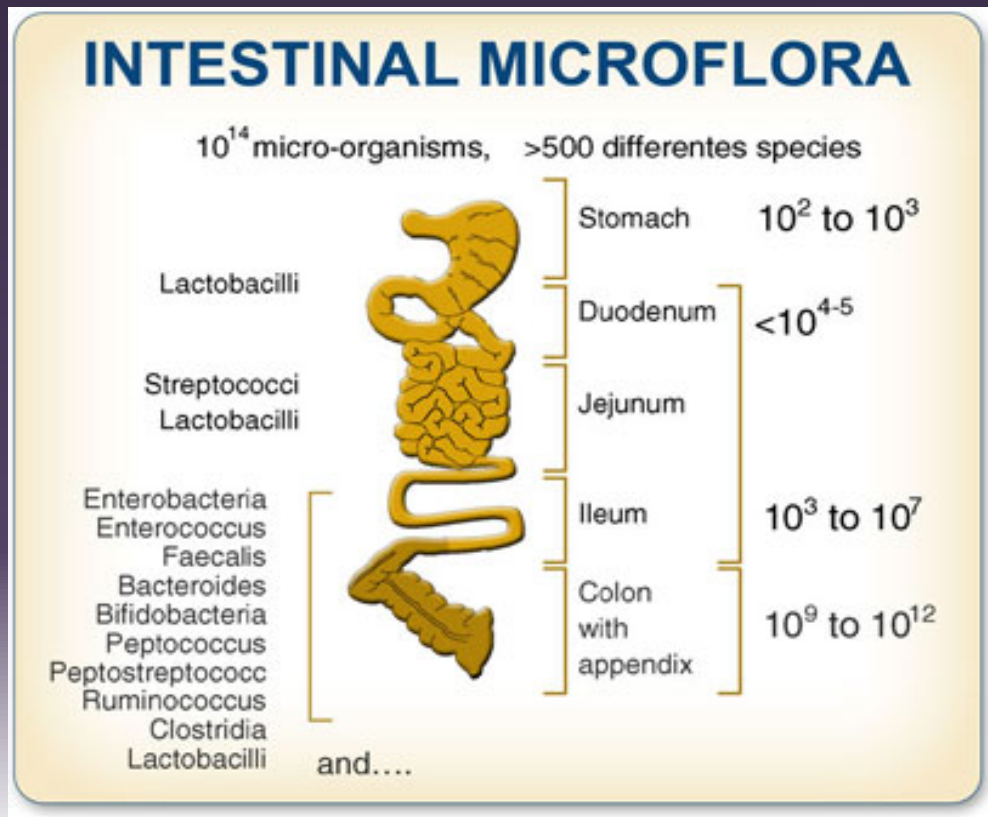
Le microbiote : une présence microbienne massive

- Chez pratiquement tous les organismes.
- Chez les mammifères : intestin : 10^{14} bactéries, 500-1000 espèces. (Proportions : 90%-10% (99-1)).
- Mutualisme.



Le microbiote : une présence microbienne massive

- Chez pratiquement tous les organismes.
- Chez les mammifères : intestin : 10^{14} bactéries, 500-1000 espèces. (Proportions : 90%-10% (99-1)).
- Mutualisme.



Influence du microbiote sur la physiologie

- Digestion
- Métabolisme
- Immunité
- Comportement

=> Des « organes » de l'organisme :

J. I. Gordon *et al.* (2005) Extending our view of self: the human gut microbiome initiative.

O'Hara & Shanahan (2006), The gut flora as a forgotten organ.

Pradeu T. (2011) A Mixed Self: The Role of Symbiosis in Development.

Conséquence

- **Tout organisme est « mélangé », hétérogène, fait de constituants initialement « étrangers ».** Il n'est pas homogène ou « pur ».
- L'organisme comme « **holobionte** » (Rosenberg, Gilbert)
- L'influence du microbiote s'exerce sur le *fonctionnement* de l'organisme mais aussi sur sa *construction*.
- => A l'opposé de **l'internalisme**, dont la TSNS constitue un exemple important.
- Un **interactionnisme co-constructionniste** : co-construction de l'organisme et de l'environnement.

4. Intégrer l'autre : vers un interactionnisme co-constructionniste

Que faire face à la critique de la théorie du soi et du non-soi?

- La modifier?
- Abandonner toute théorie?
- Proposer une ou plusieurs autres théories?

Autres conceptions de l'immunité

- Théories « systémiques », notamment réseau idiotypique (Jerne), autopoïèse, auto-organisation.
- Théorie du « danger » (Mazinger).
- Théorie de la discontinuité.

Un état de « crise » théorique?

- Paradoxe d'une discipline en pleine effervescence, mais en « crise » théorique au sens de Thomas Kuhn (1962).

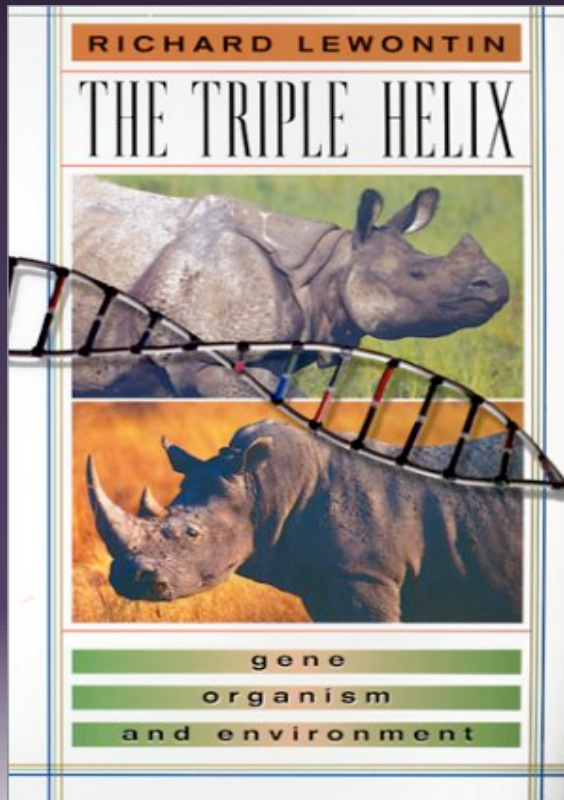
La théorie de la discontinuité

- Pradeu T. & Carosella E.D. (2006), On the definition of a criterion of immunogenicity, *PNAS USA* 103(47), 17858-17861
- Pradeu T., Jaeger S. & Vivier E. (2013), The Speed of Change: Towards a Discontinuity Theory of Immunity? *Nature Reviews Immunology* 13, 764-769.

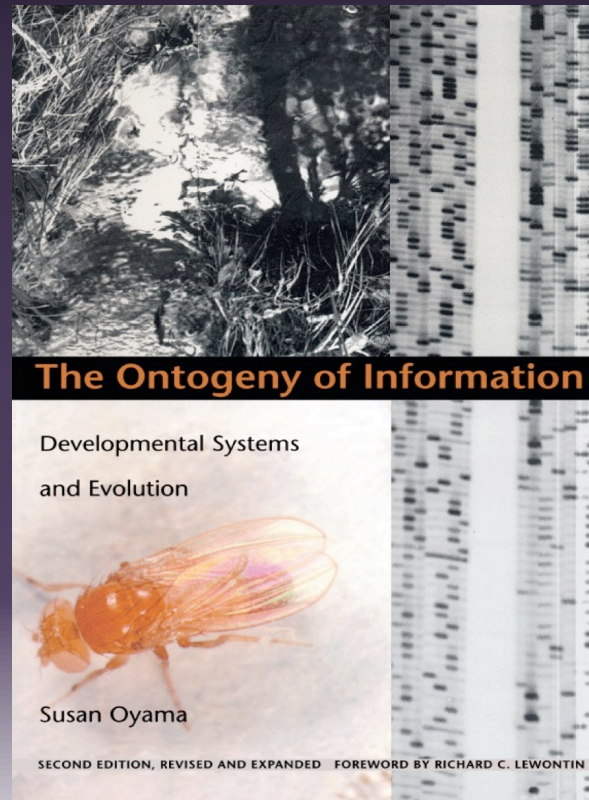
- Point de départ : **simplicité** de l'explication.
- Idée générale : une réponse immunitaire est déclenchée par **toute modification rapide des motifs moléculaires avec lesquels les récepteurs immunitaires interagissent**. (dQ/dt)
- Motifs moléculaires « inhabituels ».
- « Interventionnisme » en science.

Co-constructionnisme

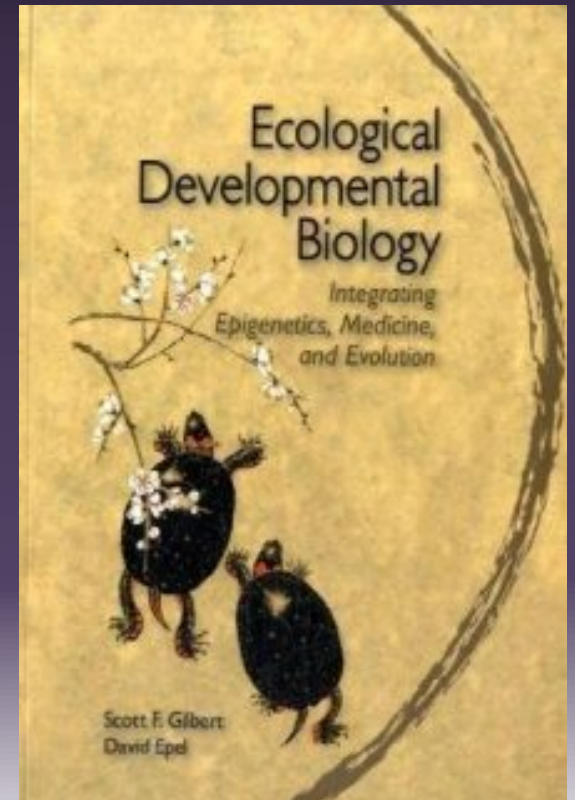
- Lewontin
- Interactionnisme radical



(2000)



(2000)

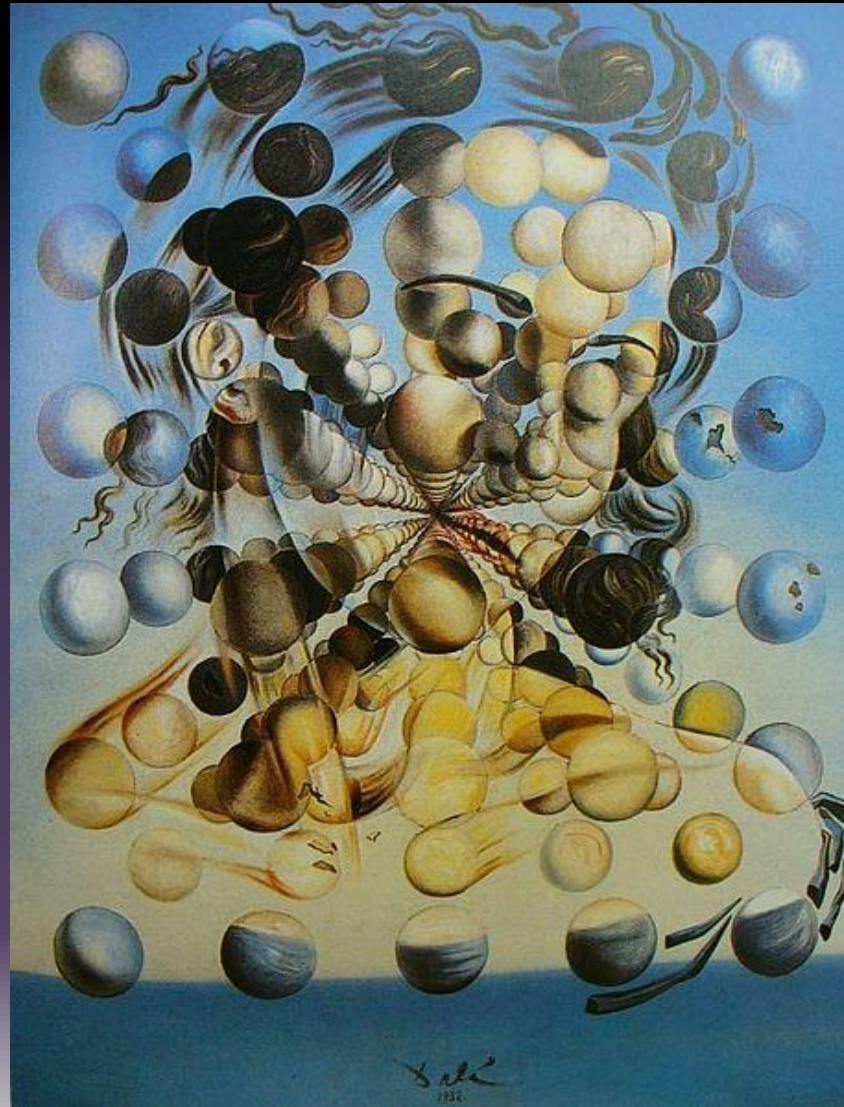


(2009)

Conséquence pour la question de l'identité

- Identité, individualité
- Pas via le soi et le non-soi

Galatea



Pradeu (2014), "Composite Beings: Galatea of the Microbes",
The Philosophers' Magazine.

Conclusions

- Difficile de définir l'immunologie.
- L'immunologie est dominée par **des termes** (soi/non-soi, etc.) souvent imprécis, appelant un travail constant de re-définition.
- La théorie du soi et du non-soi doit faire face à **de nombreuses difficultés**, probablement liées à son imprécision conceptuelle.
- Il est possible, et probablement souhaitable, d'élaborer, grâce à une collaboration étroite entre biologistes et philosophes, **de nouvelles manière de concevoir le système immunitaire**.
- Les résultats récents de l'immunologie, notamment sur le microbiote, conduisent à voir tout organisme comme « hétérogène », i.e. comme l'unité d'un ensemble de constituants d'origines différentes.

Matériel supplémentaire

PERSPECTIVES

ESSAY

The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity?

Thomas Pradeu, Sébastien Jaeger & Eric Vivier



La théorie de la discontinuité

L'induction d'une réponse immunitaire selon la DT

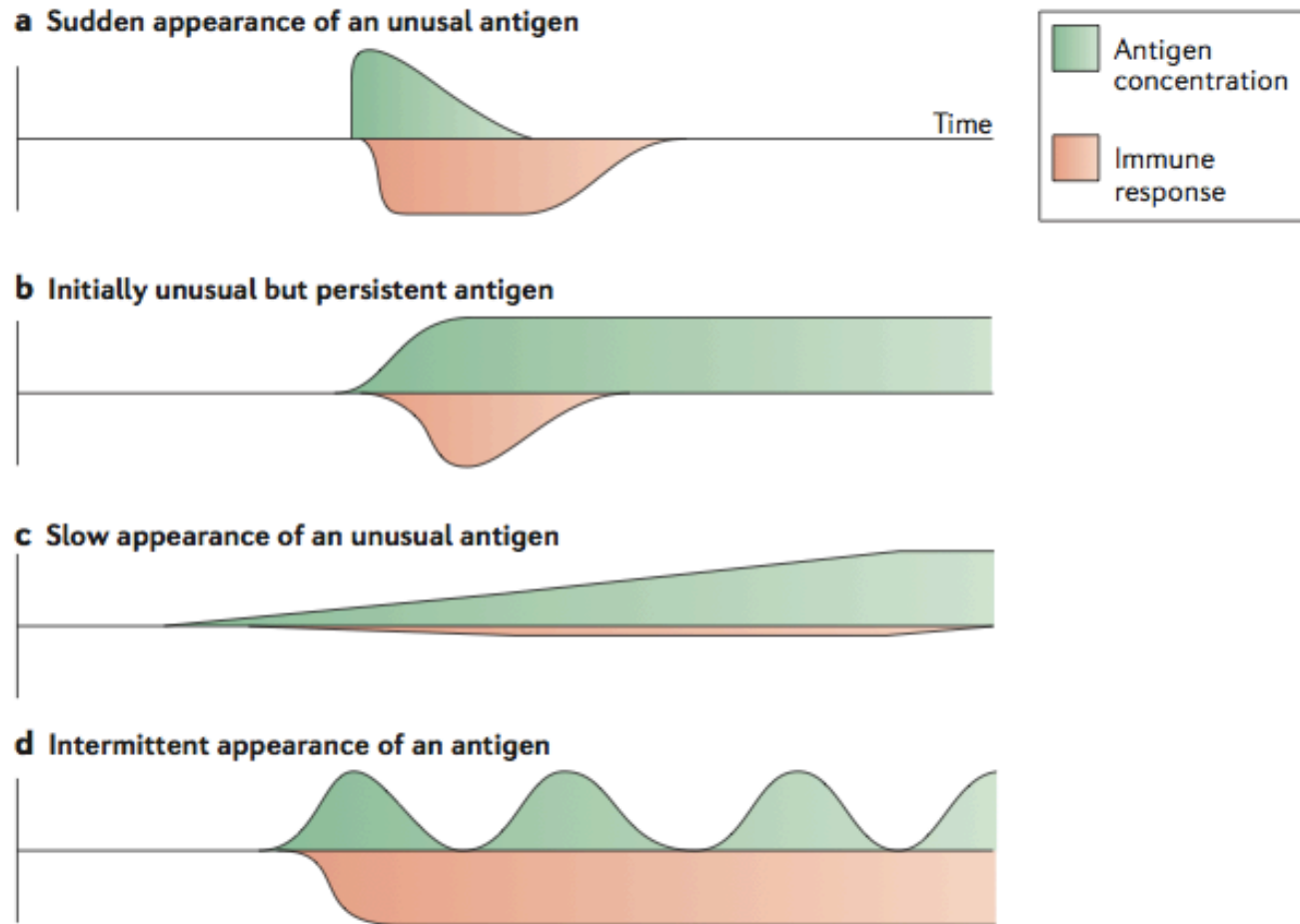


Figure 2 | The induction of an immune response according to the discontinuity theory. The discontinuity theory states that the key to the induction of an immune response is antigenic difference in a time-dependent context. **a** | If structurally different motifs suddenly appear (that is, there is a strong quantitative difference with respect to time), then a vigorous immune response occurs, possibly followed by the generation of memory cells. **b** | In the case of a motif that is initially unusual but persists over time, the effector immune response is rapidly extinguished. **c** | If immune receptors interact with motifs that change very progressively (that is, there is weak quantitative variation with respect to time), then the immune response is weak and the motifs become tolerated. **d** | Finally, if a structurally different motif appears in an intermittent way, then a very strong and long-lasting immune response occurs.

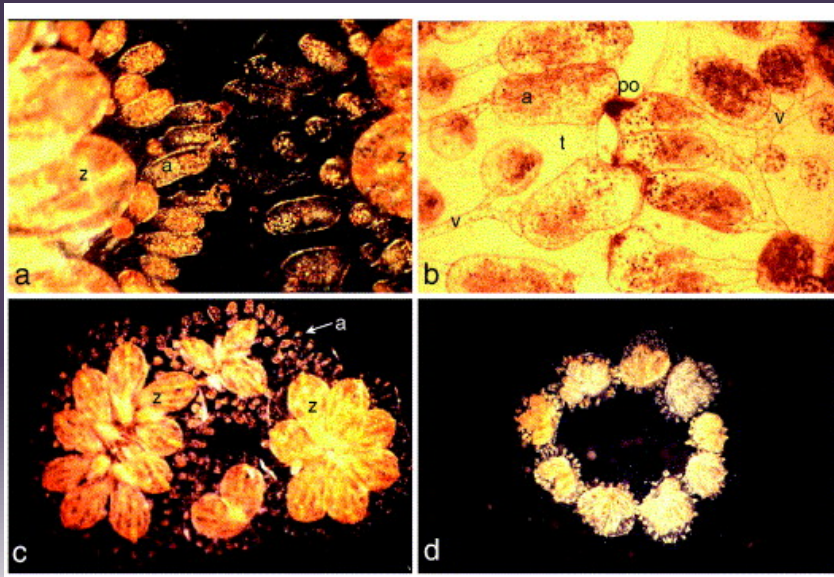
Enjeux

- RI tumeurs
- Tolérance microbiotes symbiotiques
- Difficulté du SI à répondre aux pathologies chroniques

Qu'est-ce qu'un organisme?

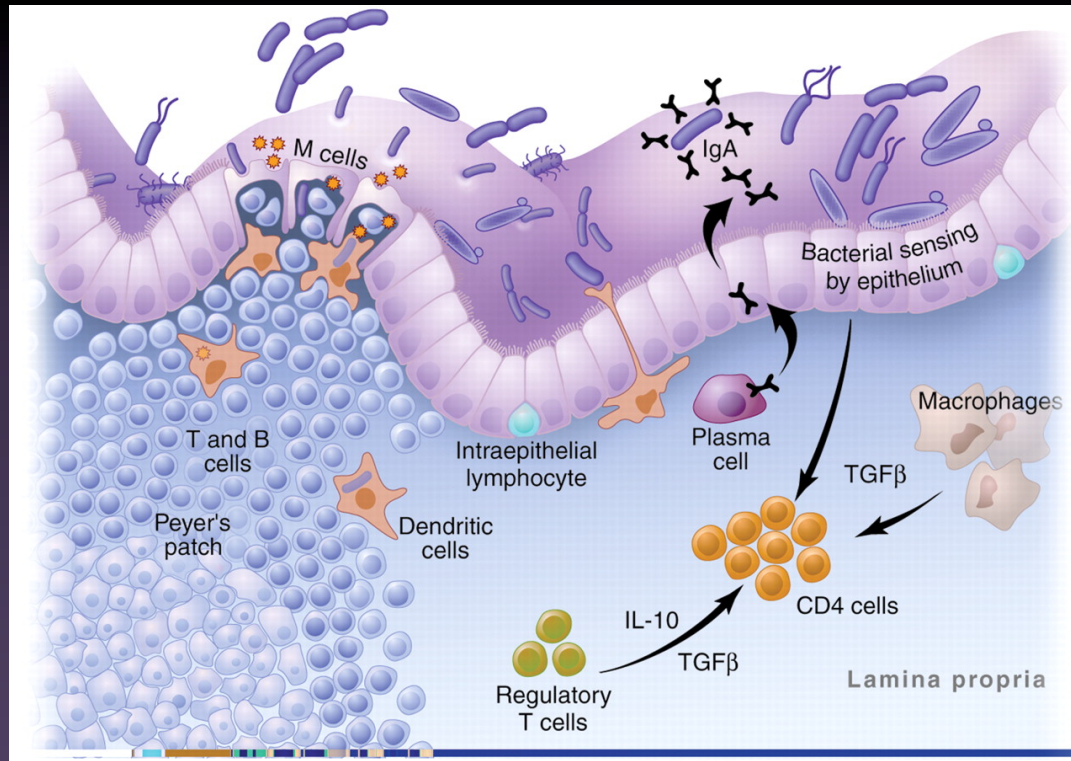
Un organisme est un tout fonctionnellement intégré, fait de constituants hétérogènes qui sont localement interconnectés par des interactions biochimiques fortes et contrôlés par des interactions immunitaires systémiques constantes et d'une même moyenne intensité.

L'exemple de *Botryllus schlosseri*



Botryllus schlosseri

Les interactions microbiote-système immunitaire



E.g., Chu, H., & Mazmanian, S. K. (2013). Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nature immunology*, 14(7), 668-675.

Composition anormale du microbiote et pathologies

- IBD, maladies autoimmunes, allergies...

Obésité (Turnbaugh et al., *Nature*, 2006)

Aspartame : Suez et al. (2014) Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 514 (October 9, 2014).



Microbiote et stress

Stress : les souris sans microbes présentent une activité motrice plus intense et une anxiété réduite (elles sont “imprudentes”) ; retour à l'état normal si colonisées tôt par un microbiote intestinal approprié. (Heijtz et al., *PNAS*, 2011)

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712.



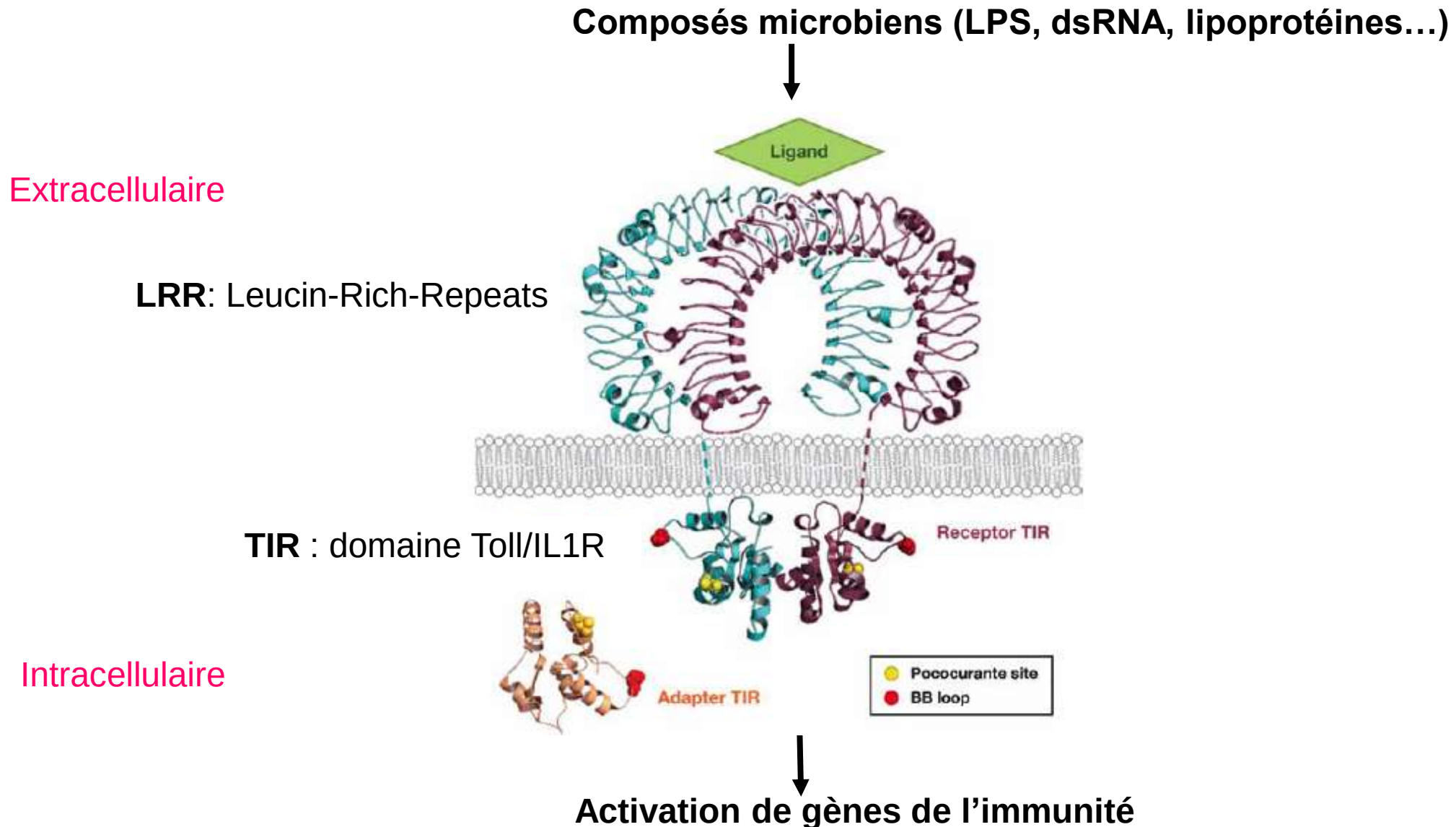
Les récepteurs Toll-like (TLRs) : Découverte et Rôles dans la réponse immunitaire innée



Bruno Lemaitre

Global Health Institute
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Les récepteurs Toll-like (TLRs), médiateurs de la réponse immunitaire innée

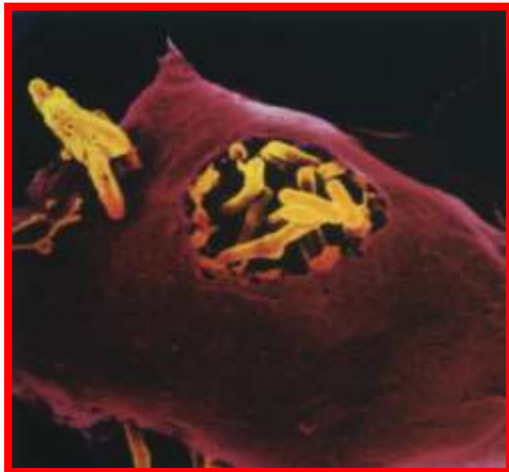


Introduction

Immunité Innée versus Adaptative

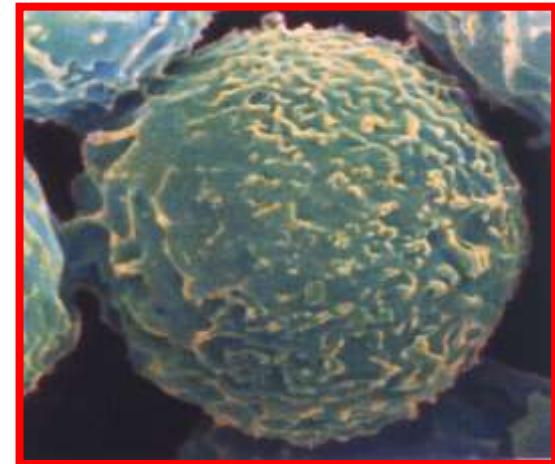
Immunité innée

- Conservée chez tous les animaux
- Phagocytoses, NK, peptides antimicrobiens, Complément.....
- Immédiatement active



Immunité Adaptative

- Uniquement chez les vertébrés
- Réarrangement somatique des gènes BCR et TCR dans les lymphocytes B et T et sélection clonale
- Requiert un 'priming'



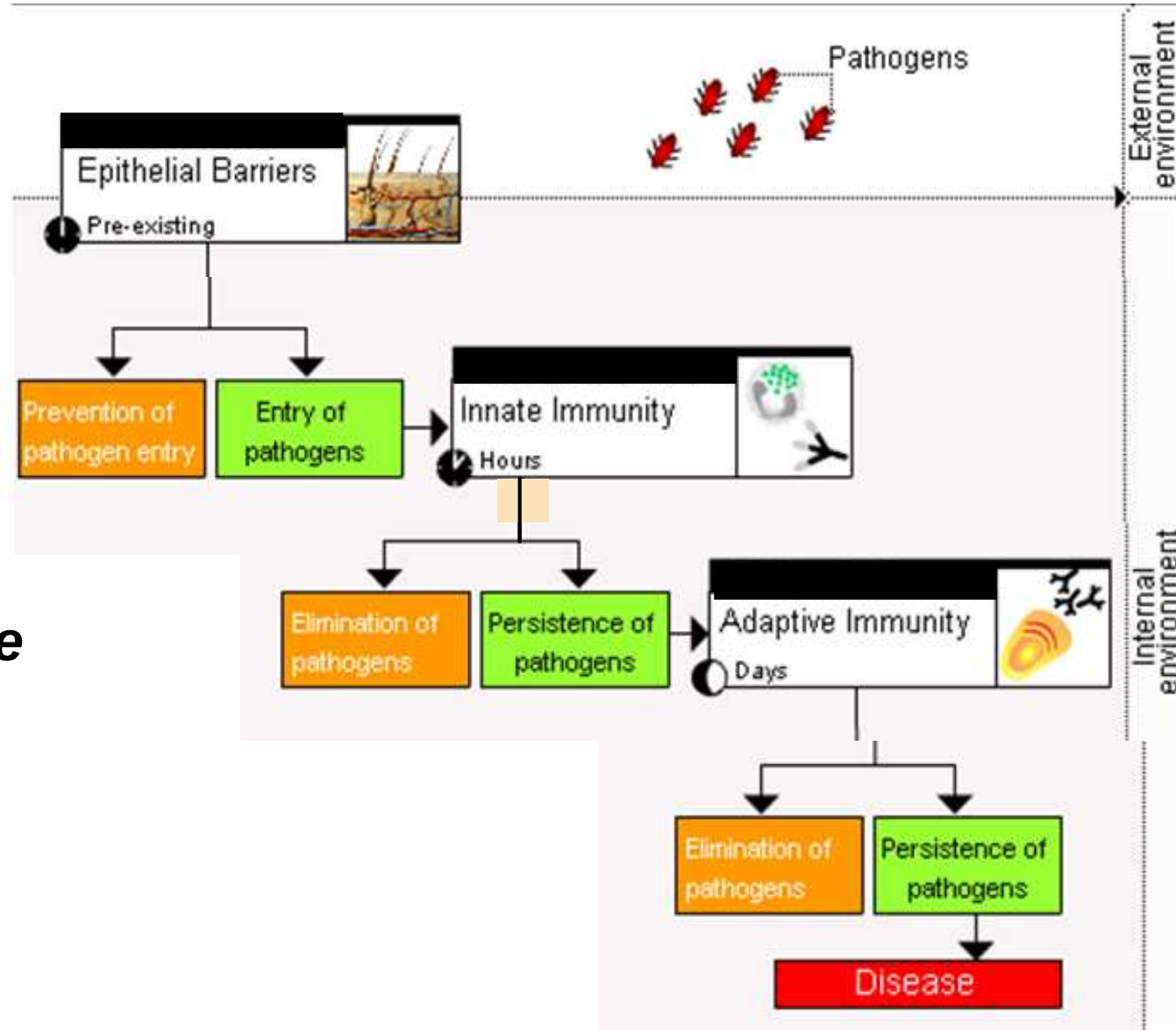
Mécanismes de défense

Trois lignes de défense

1. Barrière épithéliale

2. Immunité innée

3. Immunité adaptative



Le concept de Pattern-Recognition

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns

- Molécules “signatures” des agents infectieux
- Motifs invariants et essentielles pour la survie du microbe (LPS, PGN, ADN bactérien, dsRNA....)
- Présents chez tous les microbes, pathogènes et non-pathogènes

PRRs: Les récepteurs de type Pattern Recognition

Les PAMPs sont reconnus par des récepteur de type Pattern-recognition, récepteurs codés par des gènes non-réarrangés

Le système PRRs/PAMPs permet une reconnaissance **directe** du « **non-soi infectieux** ».

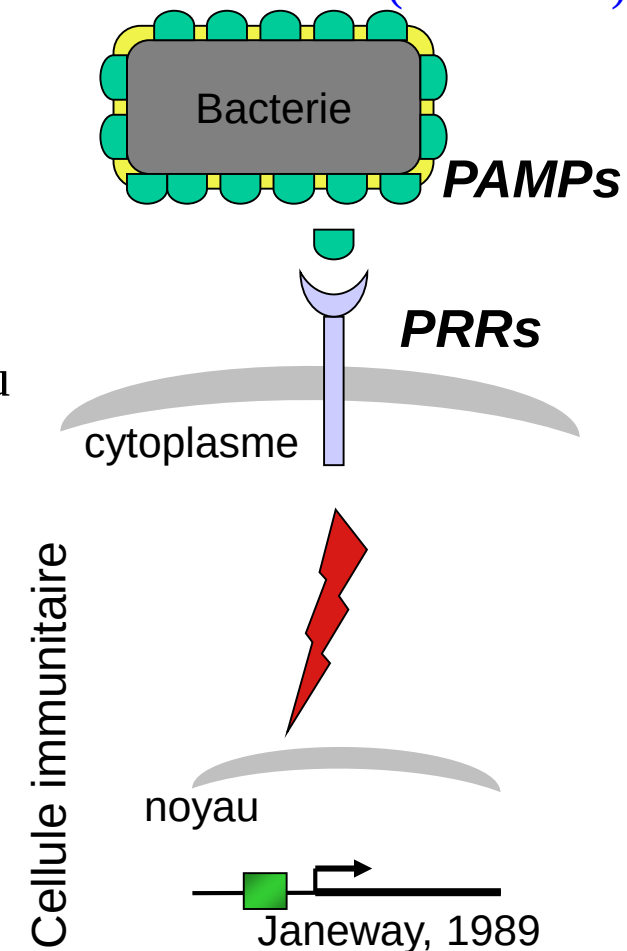
La reconnaissance d'un PAMP par un PRR est requis pour l'activation de la plupart des réponses immunitaires

Les PRRs participent à l'activation du système immunitaire adaptatif (ex. effet de l'adjuvant d'un vaccin)

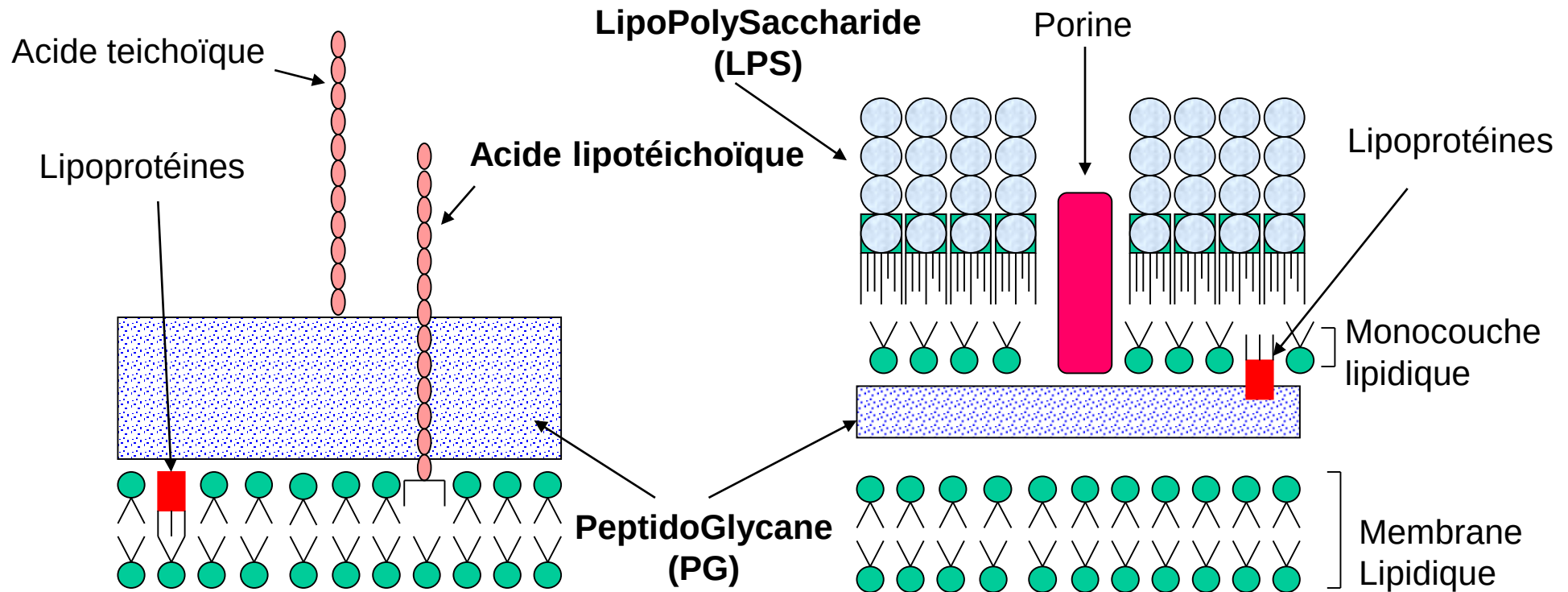
Janeway 1989, Medzhithov & Janeway, 1997



C. Janeway
(1943-2003)



Parois bactériennse et «Pathogen Associated Molecular Patterns»



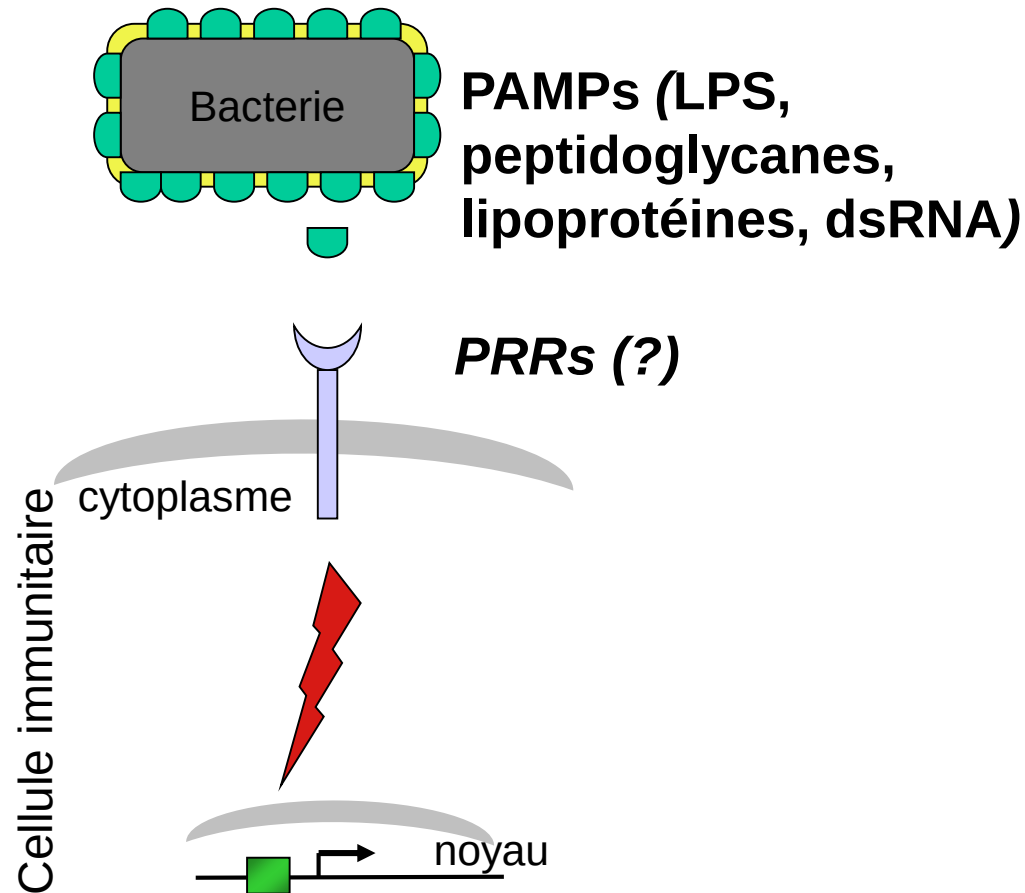
Bactérie à Gram positive

- > Acide Teichoïc
- > Acide lipotéichoïque
- > Peptidoglycane de type DAP and Lysine

Bactéries à Gram-négative

- > Lipopolysaccharide
- > Peptidoglycane de type DAP

Quelles sont les récepteurs PRRs qui activent la réponse immunitaire innée chez les mammifères?



La route vers Toll:

Le versant ‘mouche du vinaigre’



**Mais comment les insectes
résistent
aux infections microbiennes?**

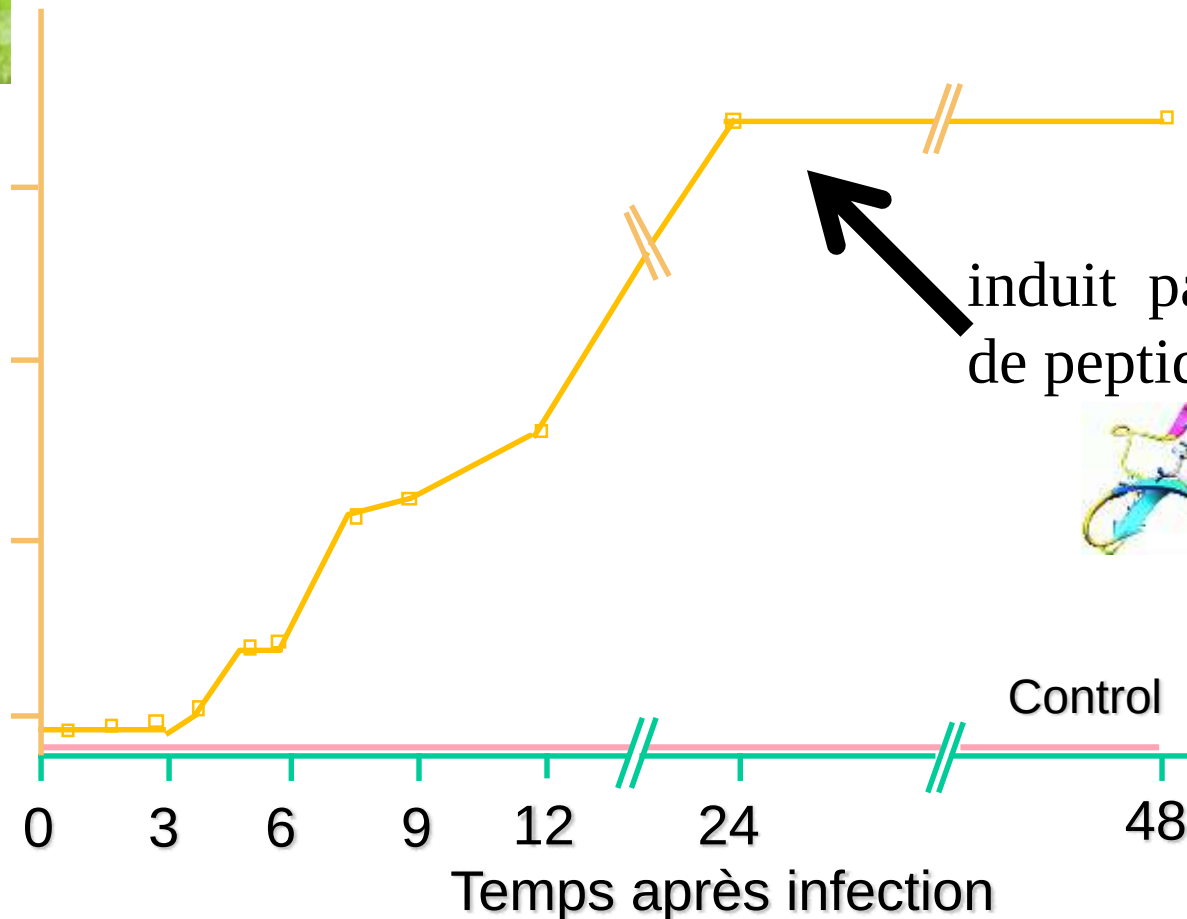


Arrière-Plan: La découverte des peptides antimicrobiens

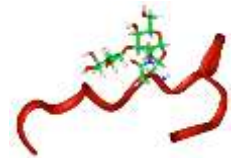


**Hans G.
Boman**
(1924-2008)

Activité
antimicrobienne



induit par la production
de peptides antimicrobiens



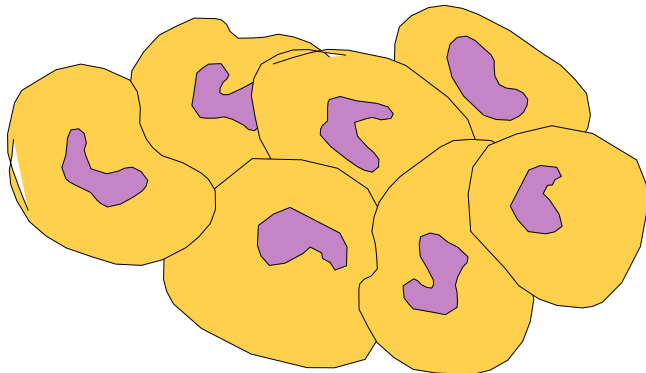
La réponse systémique antimicrobienne de la drosophile



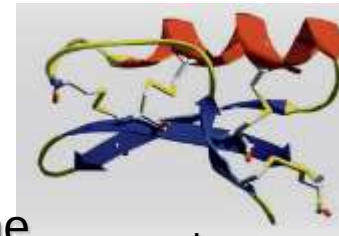
Blessure septique



Production massive de peptides antimicrobiens par le corps gras



Drosomycine
(1994)

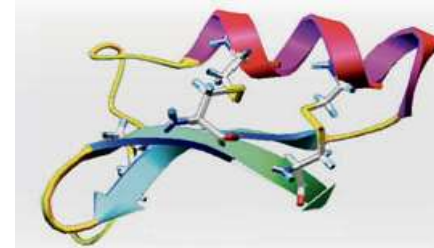


Champignons

Metchnikowine
(1995)

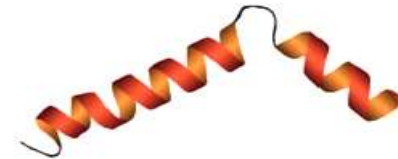
nd

Defensine
(1994)

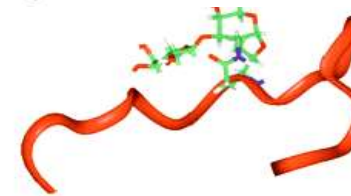


**Bactérie à
Gram-positive**

Cécropine
(1990)



Drosocine
(1993)



**Bactérie à
Gram-négative**

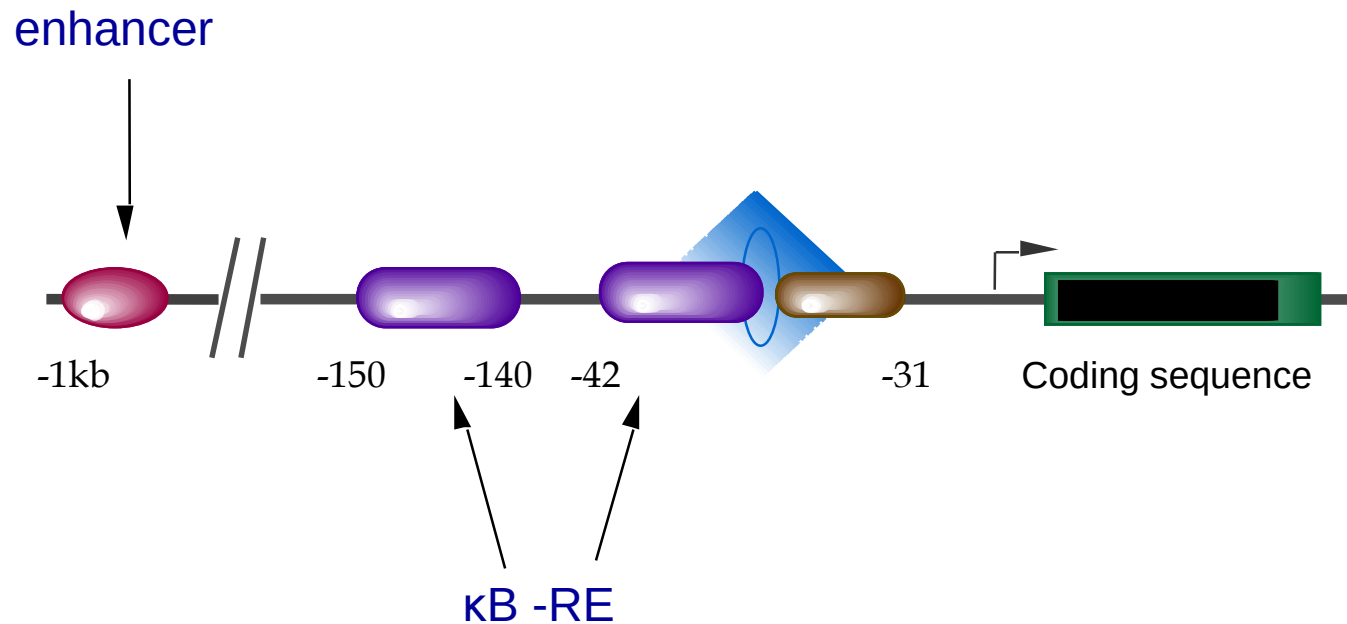
Attacine
(1995)

nd

Diptéricine
(1990)

nd

Le promoteur du gène de la *Diptericine* codant un peptide antibactérien



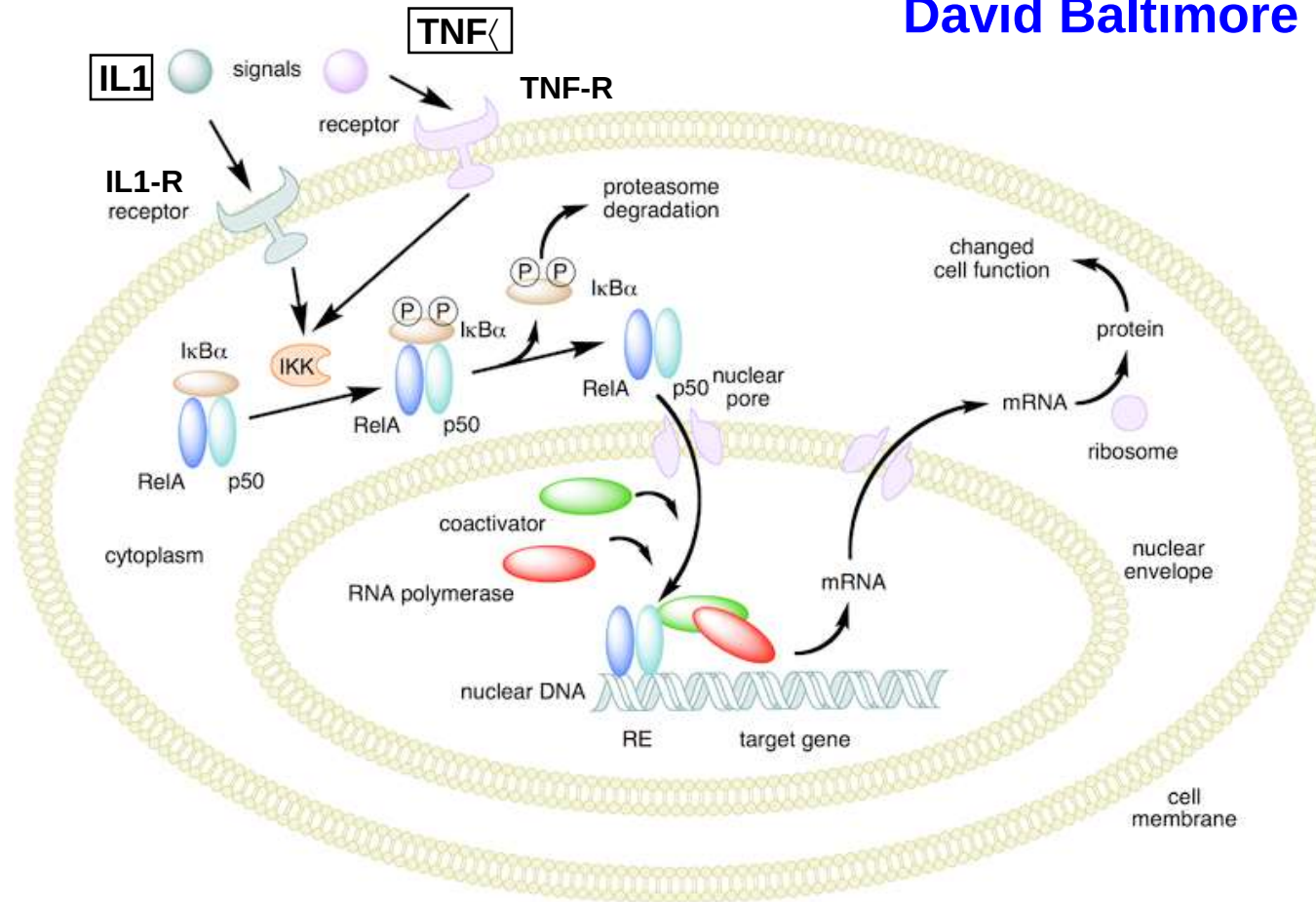
Sun, S. C., & Faye, I. 1991
Kappler et al., EMBO J 1993
Engström et al JBC 1993

Le facteur de transcription NF- κ B



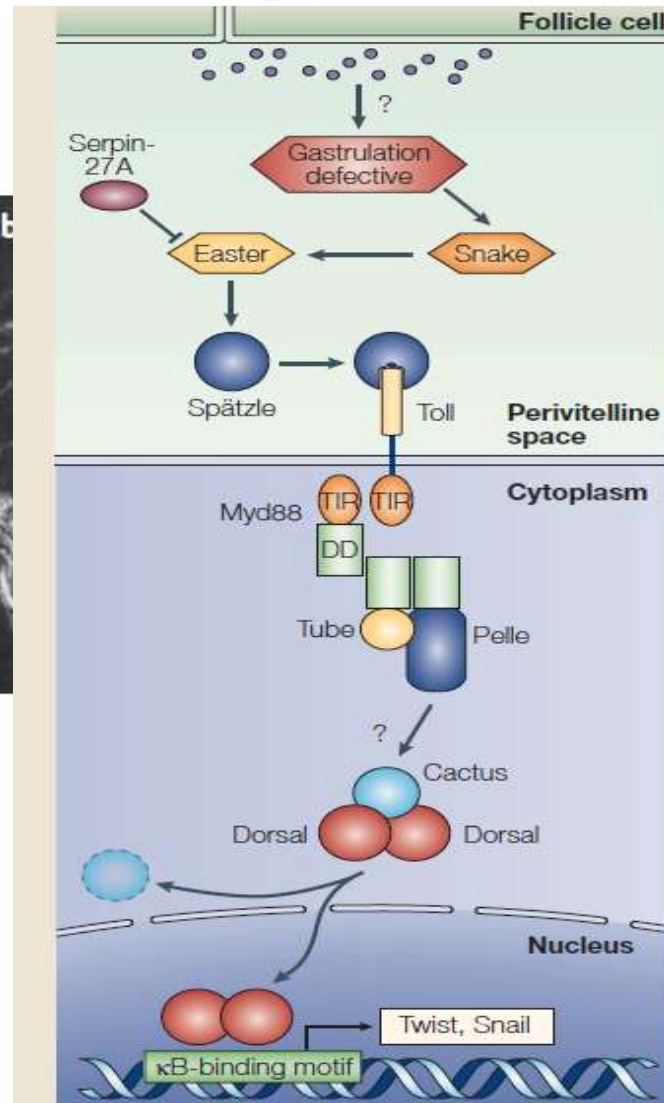
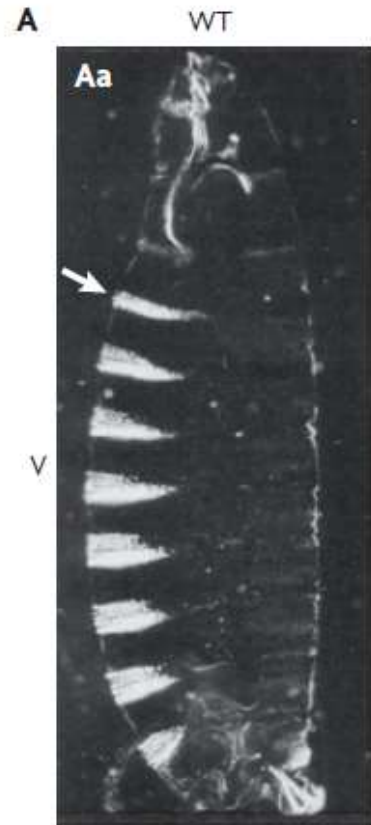
David Baltimore

- Découvert en 1986
- Gène cloné en 1990
- Activé par IL1 et TNF- α
- Régule de nombreux gènes de la réponse inflammatoire



Sen and Baltimore Cell, 1986; Ghosh et al 1990; Kieran et al., Cell. 1990

La voie Toll dans le développement embryonnaire de la drosophile



Christiane Nüsslein-Volhard



Eric Wieschaus



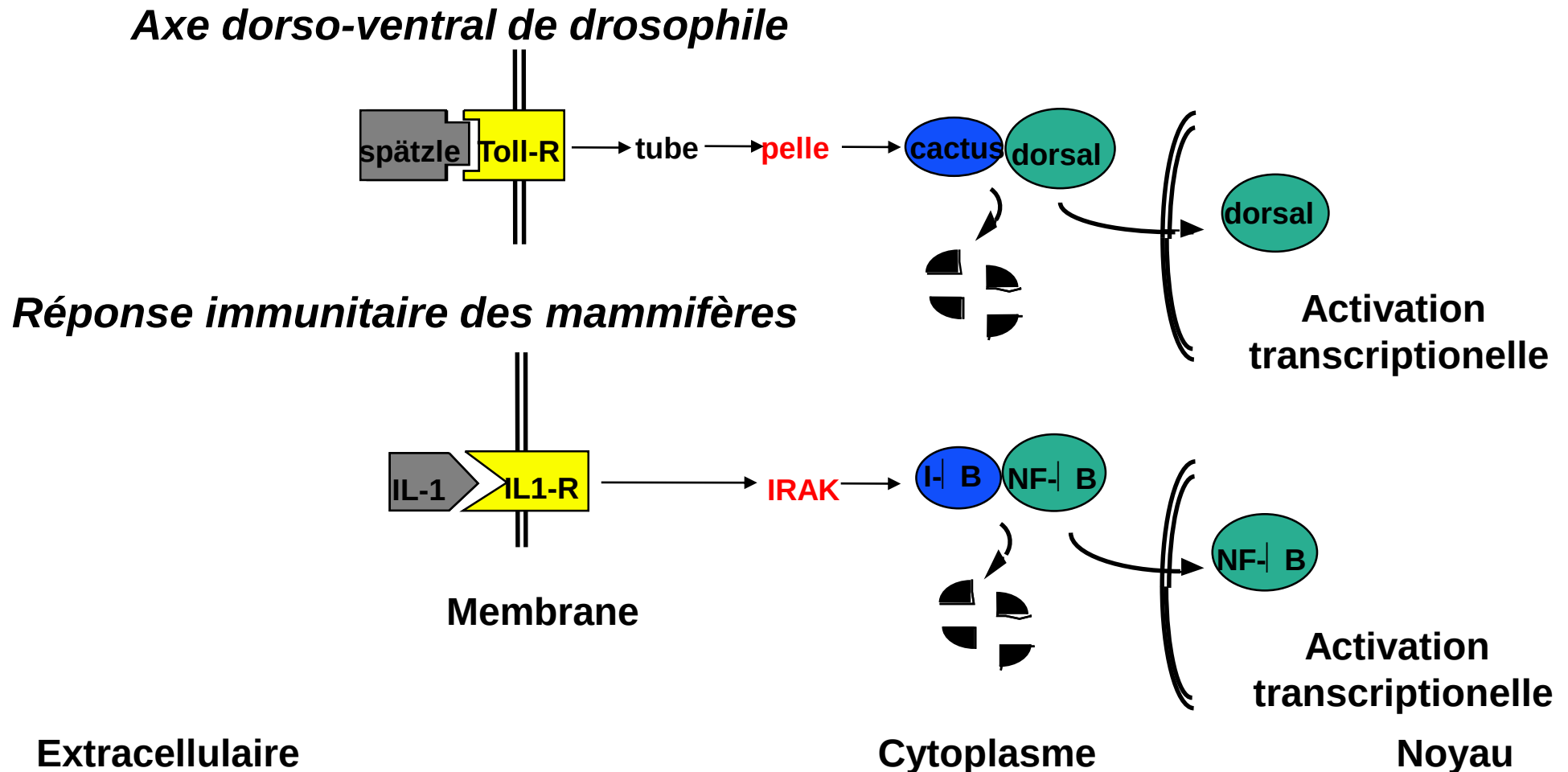
Kathryn V. Anderson

Anderson, K. V. & Nüsslein-Volhard, 1984

Anderson, K. V., et al., *Cell* **1985**

Hashimoto, et al., *Cell* **1988**

Conservation des cascades Toll de drosophile et IL1R-NF- κ B de mammifères

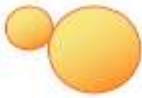


Régulation de la réponse antimicrobienne par les voies Toll et Imd

Champignons



Levure



Bactéries à Gram positive



Bactéries à Gram négative



SPZ

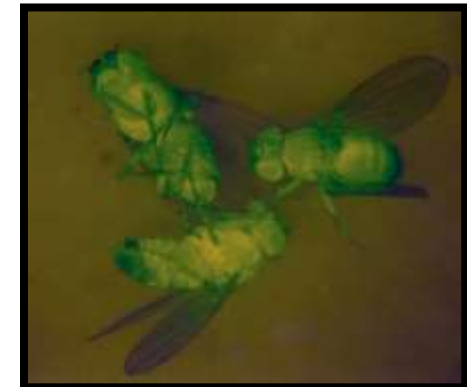
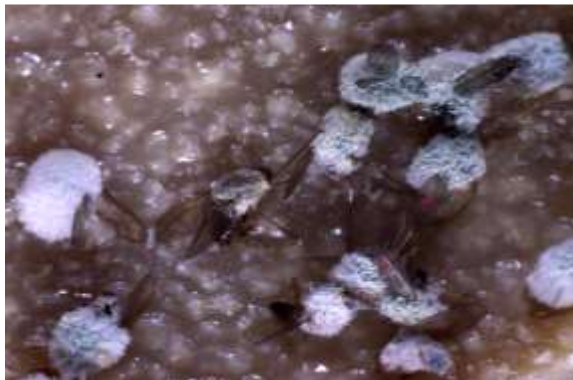
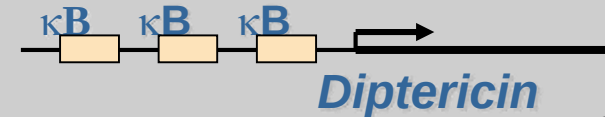
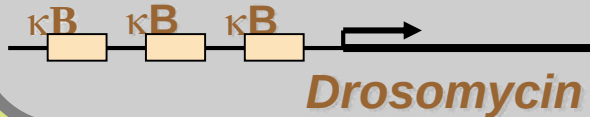
Toll

Cellule de corps gras

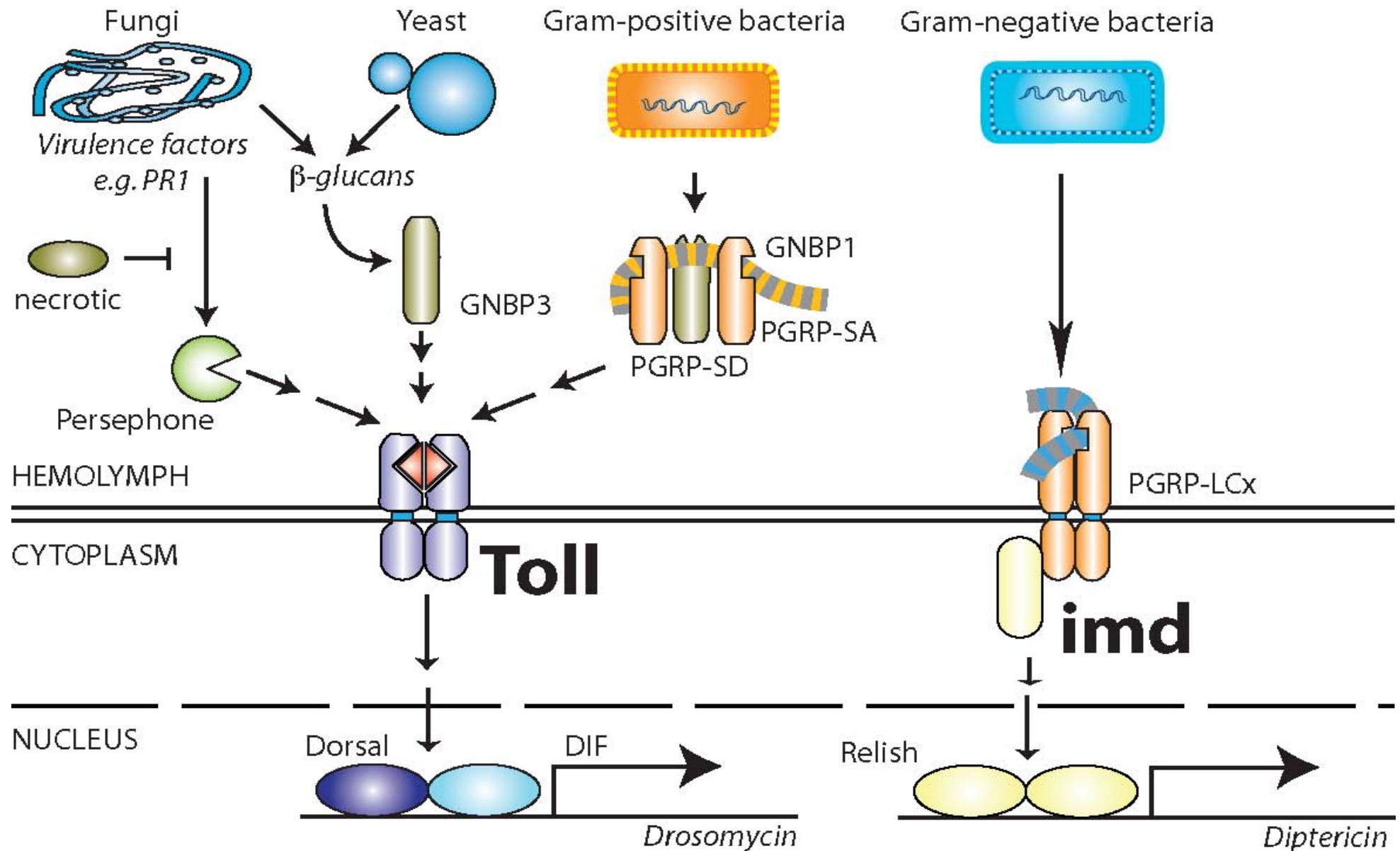
Imd

DIF/DORSAL

RELISH



Les voies Toll et Imd sont activées par différentes classes de microbes

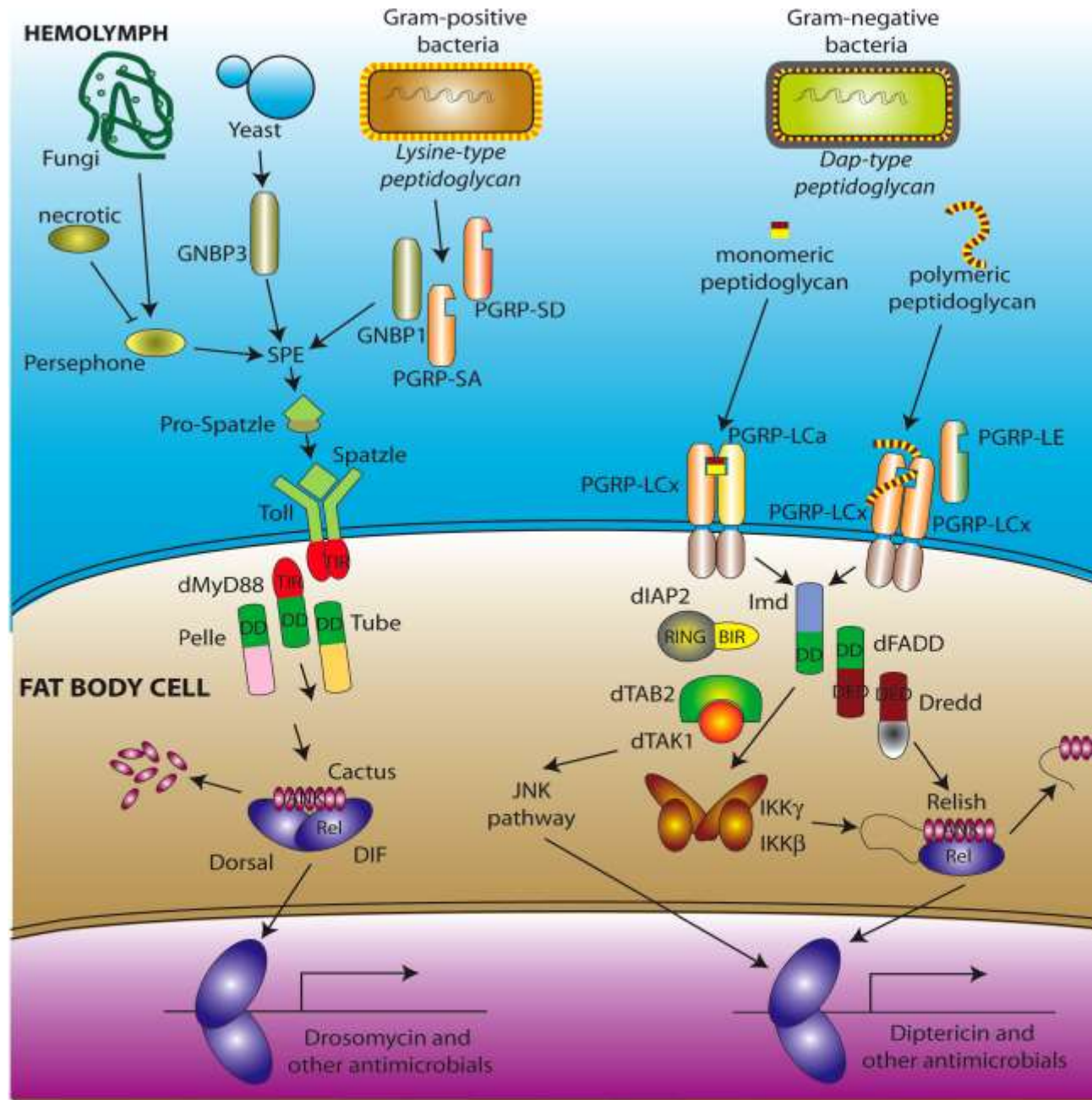


La régulation des peptides antimicrobiens par les voies Toll et Imd:

un paradigme de l'immunité innée

Toll

Imd

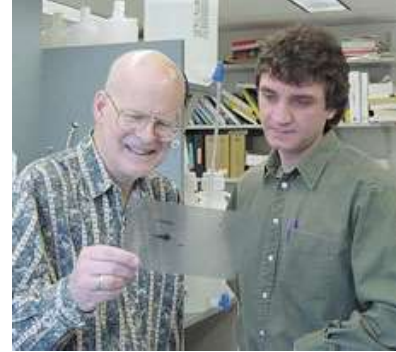


La route vers Toll:

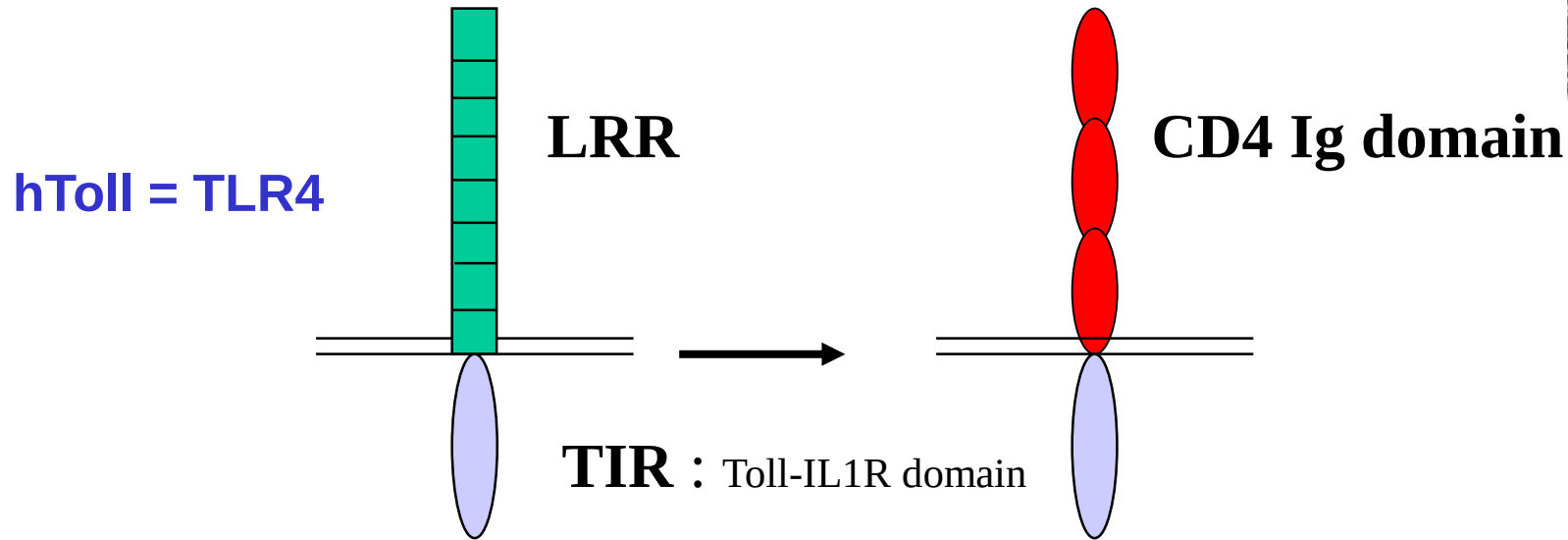
Le versant souris



Une forme constitutivement active de TLR4 active NF- κ B en culture de cellule



**C. Janeway &
R. Medzhitov**



Des cellules exprimant une construction chimérique CD4-hTOLL induit l'expression des gènes IL-1, IL-8, B7.1 via NF- κ B

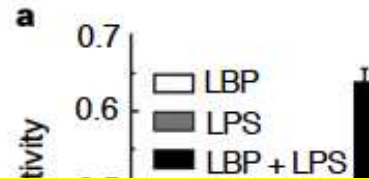
- Similarités entre la réponse immunitaire de la drosophile et celle des mammifères (Toll/NF- κ B)

- Rôle dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative

Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling

Ruey-Bing Yang¹, Melanie R. Marshall¹,
William I. Wood¹, Austin L. Gurney¹,
Department of Molecular Biology, C

Min Zhang¹, Audrey Goddard¹,
-4990, USA



J. Exp. Med.

Human
to Bacteria

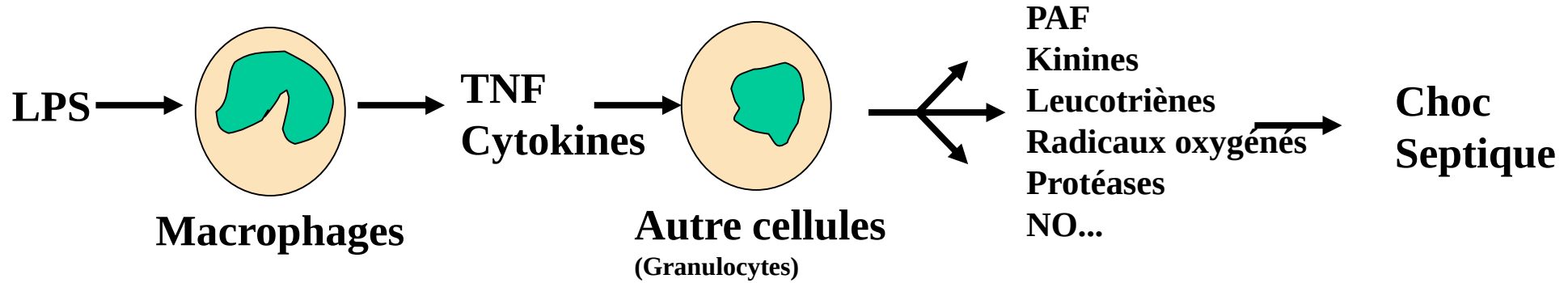
By Carsten
and Mike
From Tula

Le LPS de Sigma est contaminé: c'est le lipopeptide pas le LPS qui active TLR2!!!

Ces deux articles fournissent les premières preuves qu'un Toll active une réponse immunitaire en réponse à un composé microbien.

Figure 2: TLR2 mediates LPS-induced signalling.
293 cells stably expressing TLR2 acquire LPS responsiveness.

Une mutation dans TLR4 supprime le choc septique



Le locus *lps* de souris

- * Forte susceptibilité aux infections bactériennes
- * Forte résistance à l'endotoxine

La mutation *lps* affecte le récepteur TLR4

Poltorak_B. Beutler., (1998) Science 282; 2085-88;
Quershi.... D Malo (1999) J. Exp Med, 189; 615-25
Vogel, SN....D Malo.1999 J. of Immunology 162 no. 10 5666-5670



S. Vogel



B. Beutler

Production de souris TLR4^{-/-} confirme ses observations

Hoshino et al., (1999) J immunol, 162; 3749-52

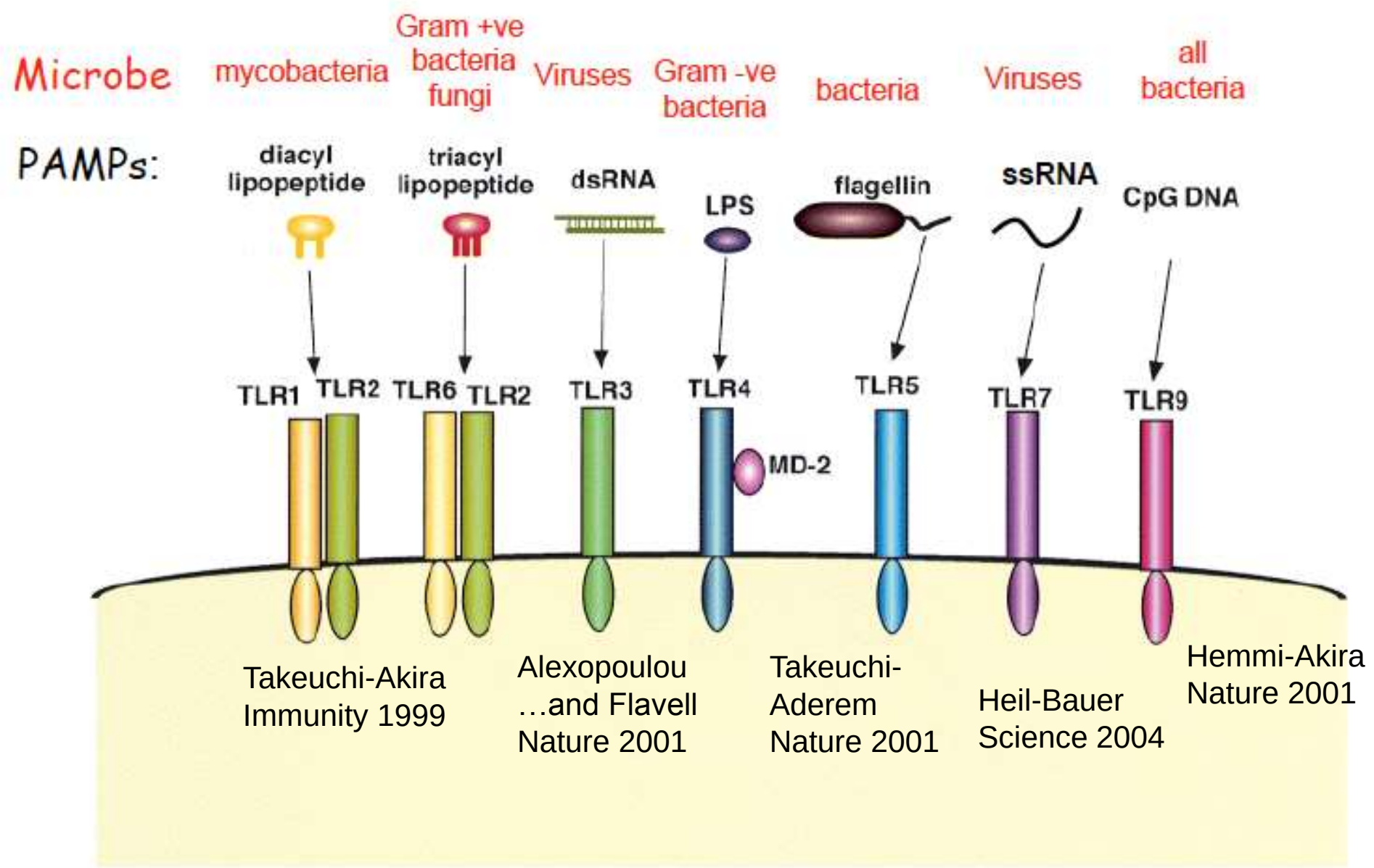


D. Malo



S. Akira

Identification des ligands des Toll-like receptors (TLRs)



TLRs: Qui a découvert quoi?

Qu'est ce qu'une découverte?

Les prémisses de la 'découverte'

Le Versant immunitaire

- * Le **Concept de récepteur de Pattern-recognition** (Janeway 1989; Janeway and Medzhitov 1992)
- * La **découverte des peptides antimicrobiens** (HG Boman et son équipe, 1982)
- * Le rôle de **NF- κ B dans l'immunité innée** (Baltimore 1990 et autres labos)

Le versant développemental

- **Identification des mutations de la voie Toll** (laboratoires C. Nusslein-Volhard E. Wieschaus, K. V. Anderson, R. Steward, M. Levine, S. Wasserman...)
- **Caractérisation moléculaire du gène Toll** (K. V. Anderson, C. Hashimoto)
- **Similarité entre les voies Toll et IL1-R-NF- κ B** (Gay, N. & Keith, 1991)

La mise en évidence d'un rôle de Toll dans la réponse immunitaire de la drosophile

Evidences pour un rôle de Toll dans la réponse immunitaire de la drosophile

*Gertulla-Anderson Genetics, 1993; Ip and Levine, Cell, 1993; Lemaitre-Hoffmann EMBO J., 1995; Rosetto-Hultmark BBRC, 1995

La notion que Toll joue un rôle dans l'immunité était déjà dans l'air en 1993-1995

Démonstration par voie génétique d'un rôle de Toll dans la réponse immunitaire (et découverte de la voie Imd et coté adapté de la réponse)

Lemaitre-Hoffmann., PNAS 1995, Cell 1996, PNAS 1997

Mais le papier de 1996 ne décrit pas l'identification d'un récepteur de type pattern recognition

La mise en évidence d'un rôle de Toll dans la réponse immunitaire des mammifères

Evidences moléculaires pour un rôle dans l'immunité innée

* **Un lien entre Toll et NF- κ B** (Medzhitov and Janeway 1997)

* **TLR2 confère une réponse au LPS*** (Kirschning CJ et al 1998 Yang RB et al., 1998):
(*En fait des lipopeptides)

Evidences génétiques pour un rôle dans l'immunité innée

Le locus “Lps” de résistance au choc septique est TLR4

Poltorak - B. Beutler 1998 Qureshi - D. Malo 1999 Vogel S.N.- D. Malo. 1999

Les souris KO pour des TLRs ont des défauts de reconnaissance

-TLR4: Hoshino – Akira 1999

-TLR2: Takeuchi-Akira 2000

-TLR9/TLR3: 2001

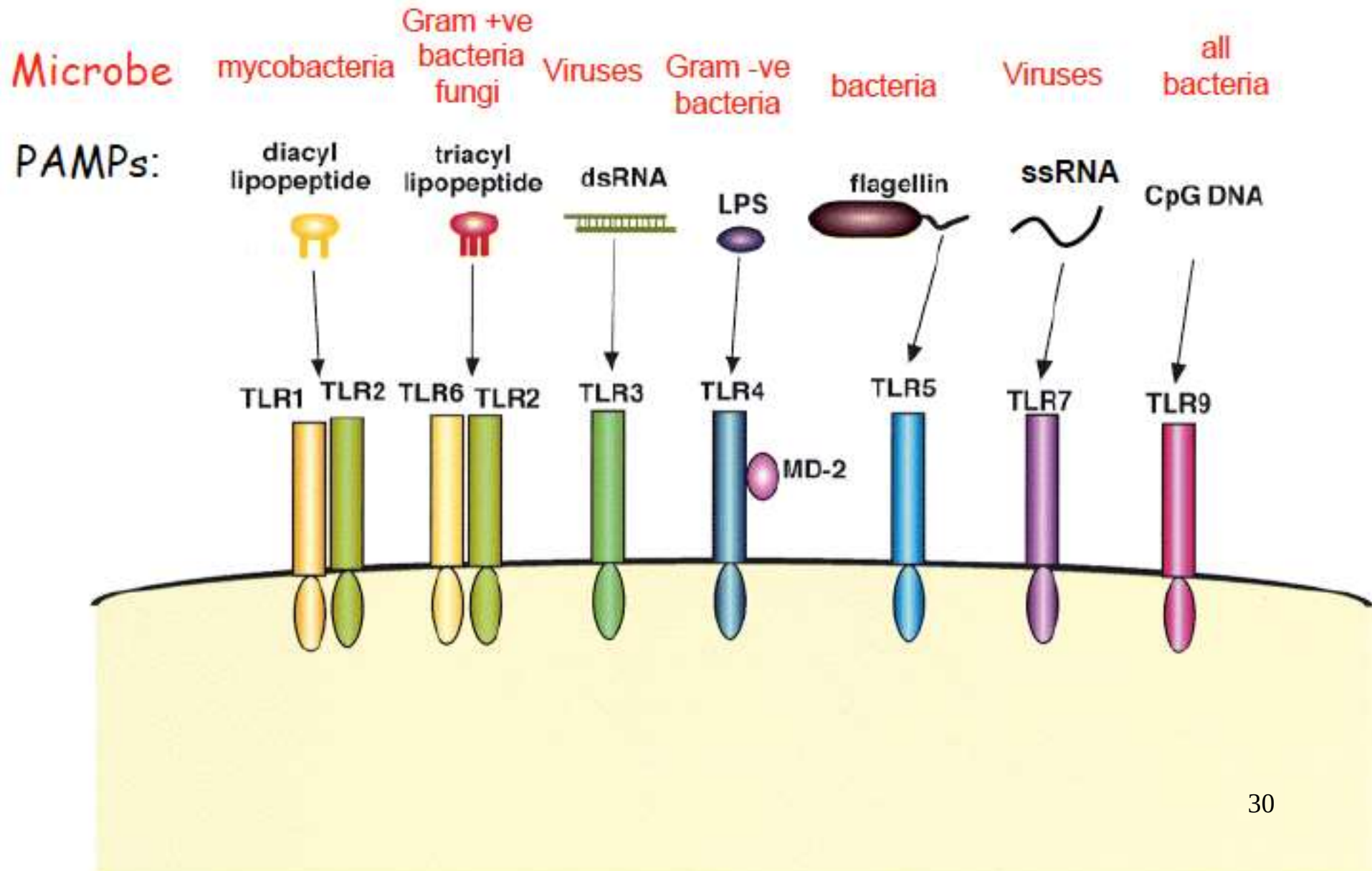
Etape par étape, il devient clair que les TLRs jouent un rôle important dans la réponse immunitaire des mammifères.

La découverte des TLRs dans l'immunité fut une découverte collective !!!!

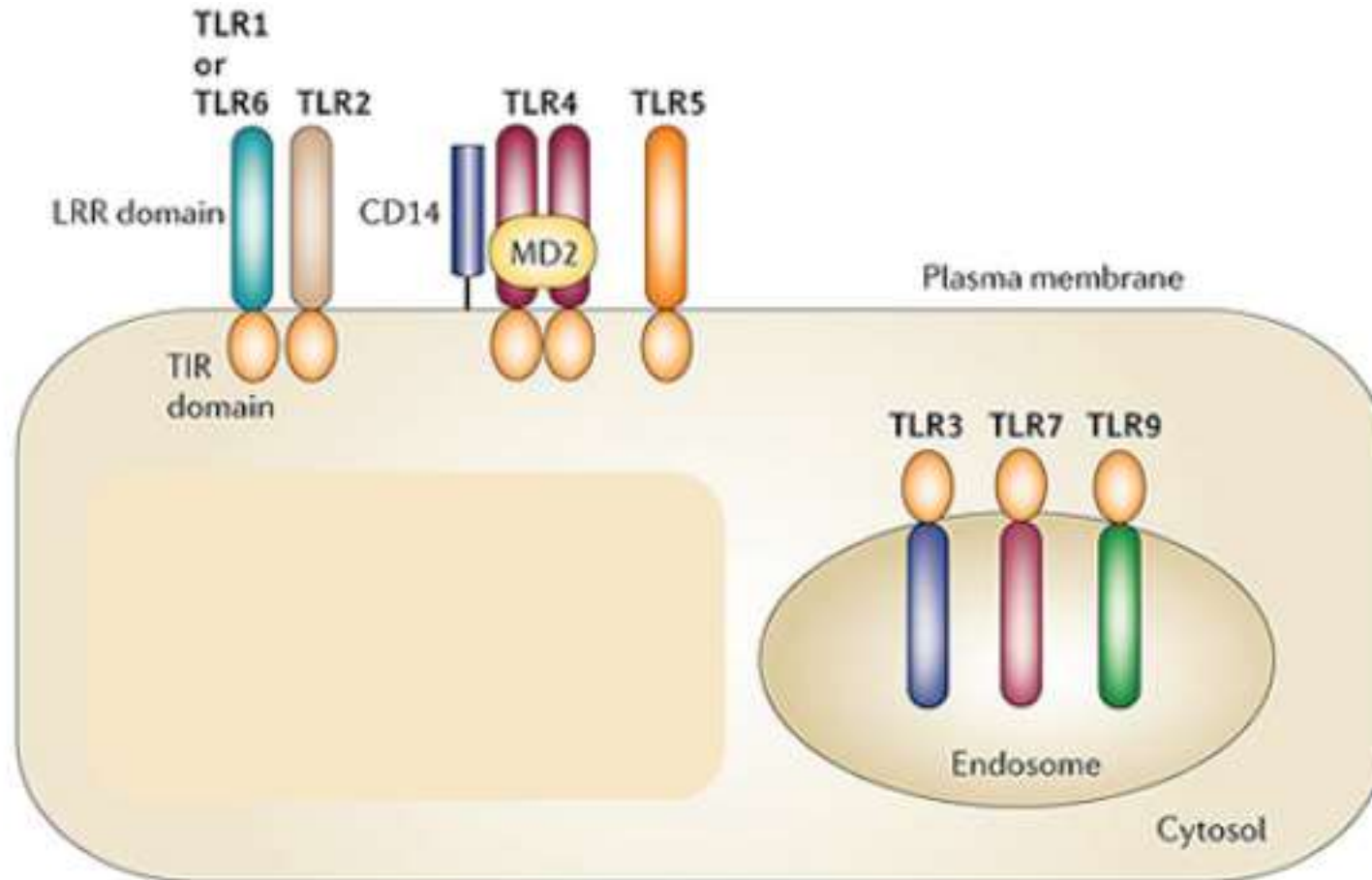
Aucun papier ne fut indispensable au mouvement d'ensemble

Les TLRs: compléments d'informations

Les récepteurs Toll-like (TLRs) et leur ligands

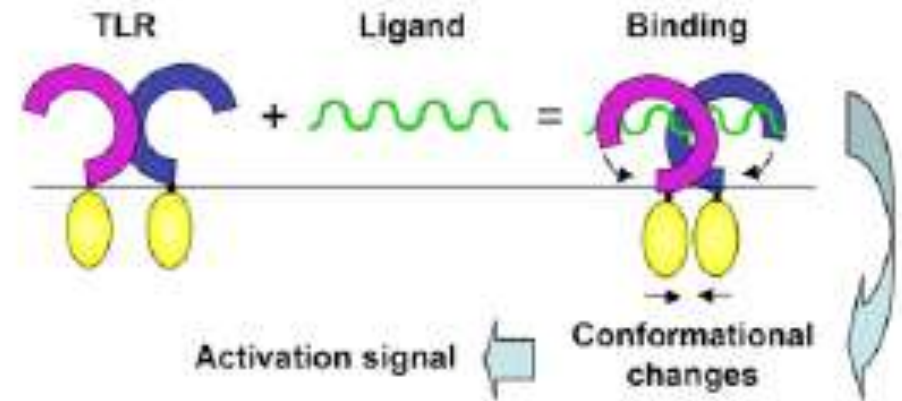
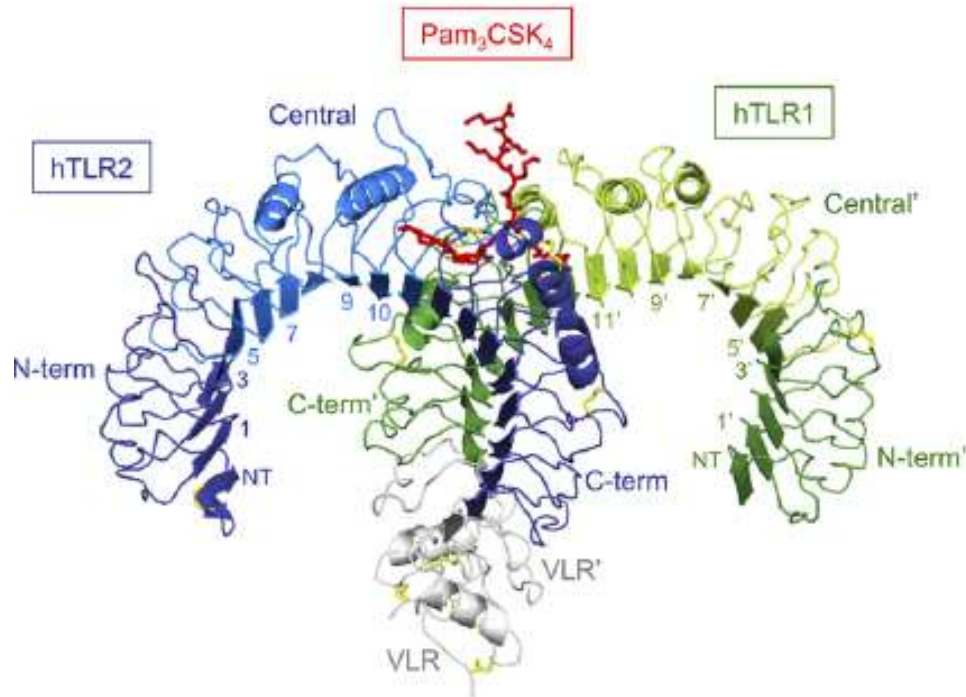


Les récepteurs TLRs sont soit membranaire soit à la surface des endosomes



TLR3, TLR7, TLR9 are located in the endosome

Les bases structurales de l'activation des TLRs (2007)



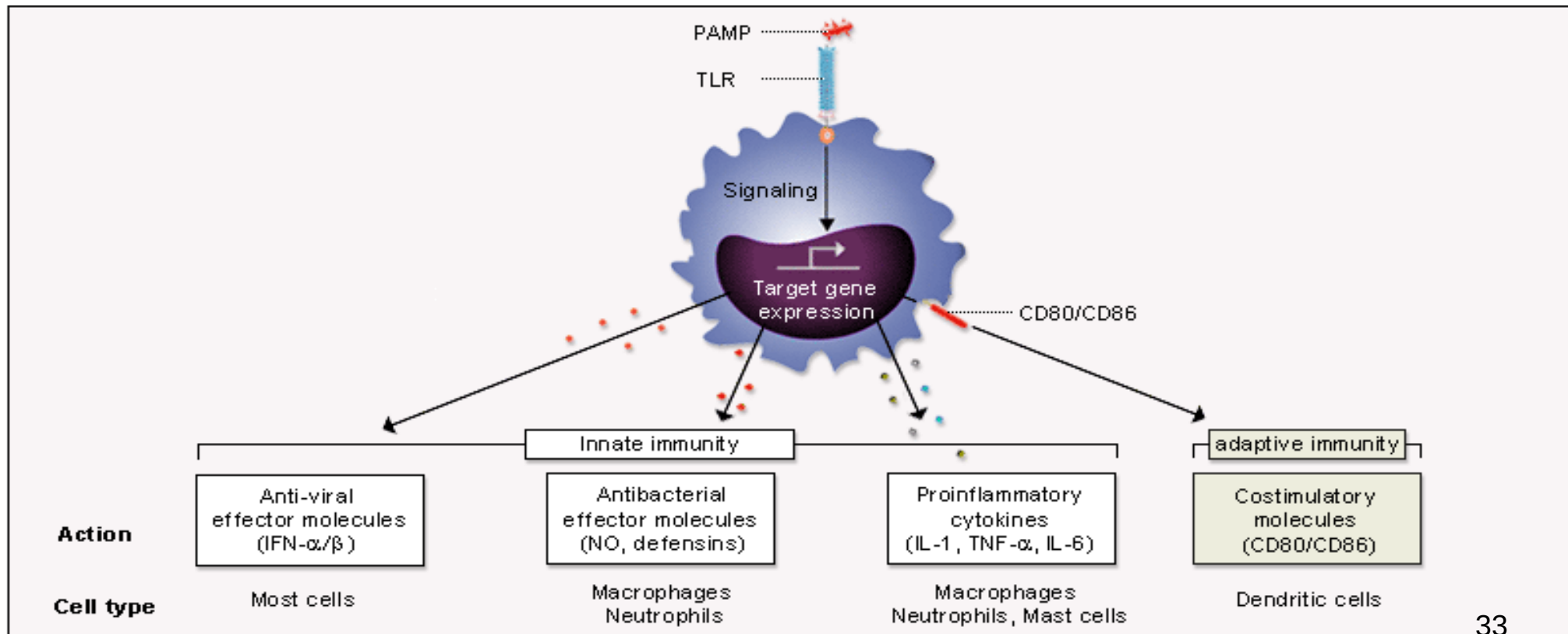
D'après Ishii and Akira, Cell host and Microbes 2008

**Structure cristalline de
l'hétérodimère TLR1-TLR2 induit
par le lipopeptide Tri-Acylé**

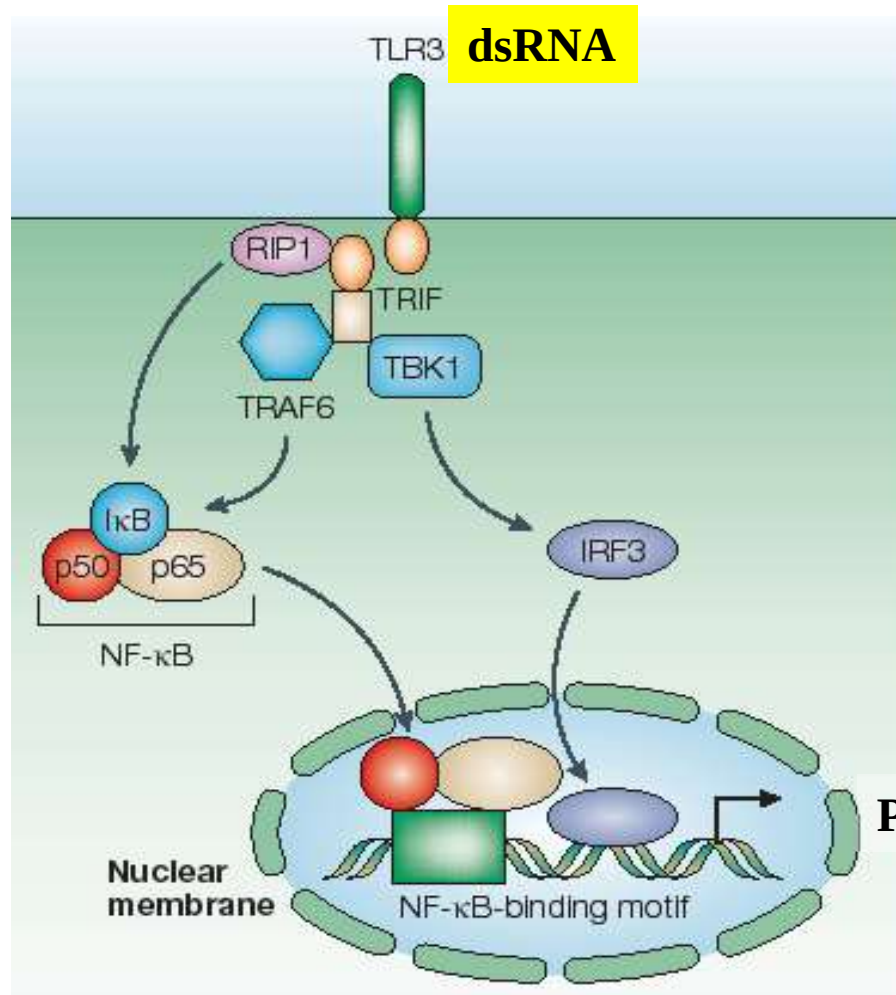
Jin *et al.*, Cell 130 1071-1082

Rôle des TLRs: récepteurs de signalisation

- ❑ Les TLRs (et autres PRRs) sont exprimés dans les cellules immunitaires et de nombreux épithélia.
- ❑ Les TLRs couplent la reconnaissance d'un PAMP à une voie de signalisation intracellulaire (NF- κ B, MAPK, et IRF) conduisant à une réponse effectrice



Un exemple: Production d'interférons de Type I par TLR3



STAT1

Défense
antivirale

L'infection d'une cellule par un virus conduit à la production d'ARNdb. L'ARNdb est reconnue par TLR3 qui induit le facteur de transcription IRF3. IRF3 induit la production d'interferon (IFN- α and IFN- β). La production d'IFN active la voie JAK-STAT et les défenses antivirales dans les cellules avoisinantes

Rôle des TLRs: activation de la réponse adaptative

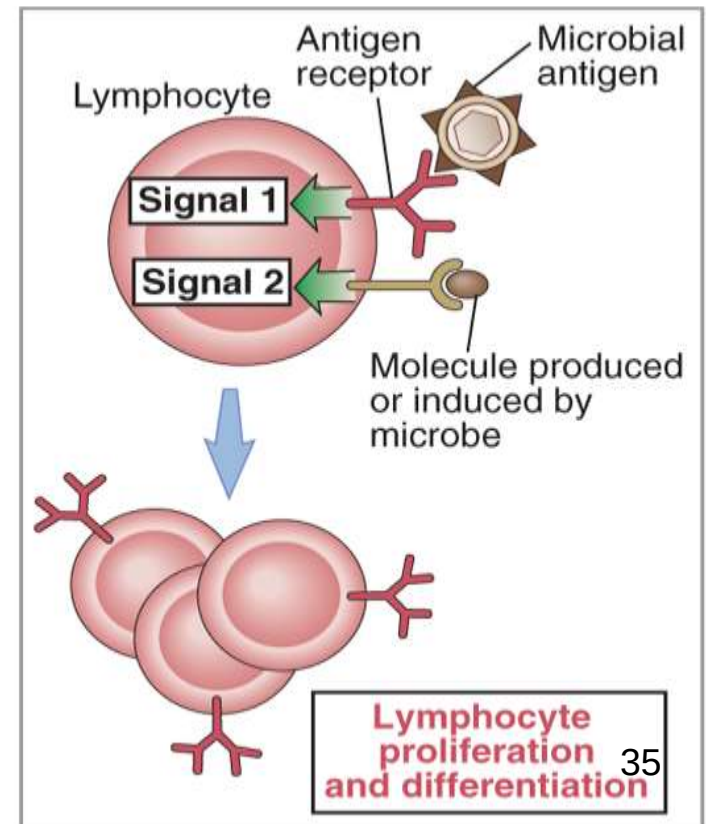
L'activation de lymphocytes T spécifiques de l'antigène requiert deux signaux:

"signal 1" : l'antigène: 'non soi'

"signal 2" : composé microbien: 'danger'

Cette dépendance à deux signaux évitent l'activation de réponse immunitaire inopportune et l'associe à la présence d'un microbe

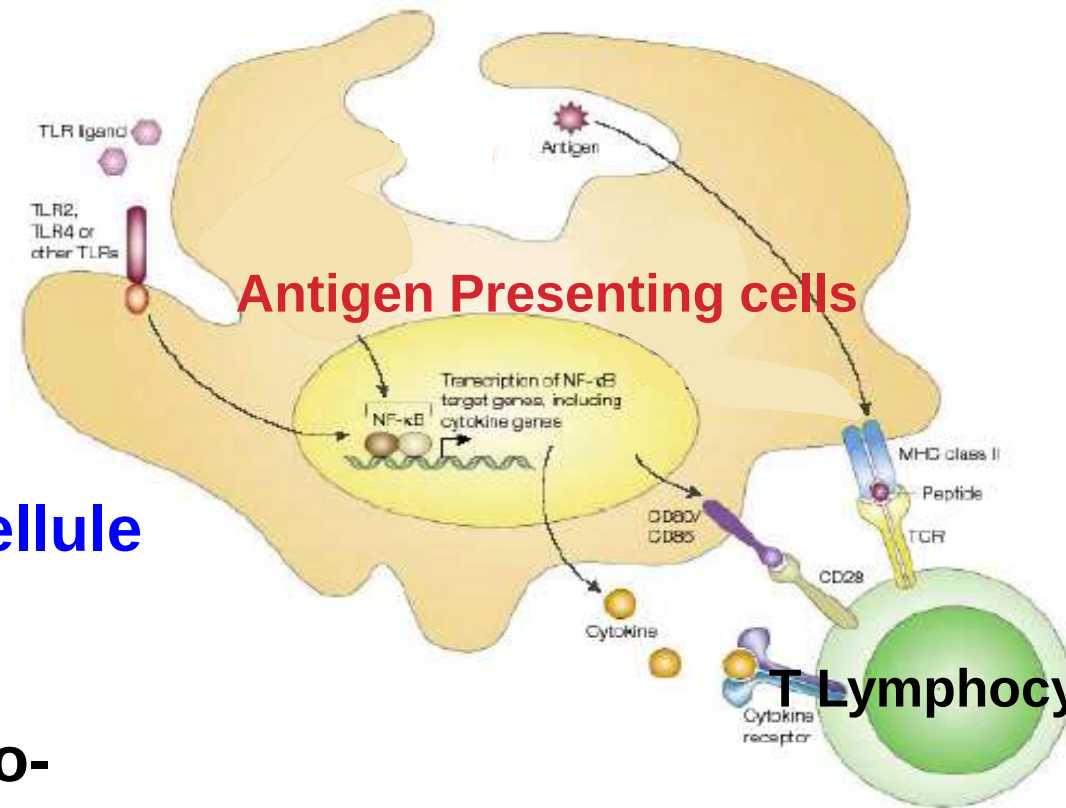
Adjuvants: Dans le cas de la vaccination, la réponse immunitaire adaptative est déclenchée par la présence d'un antigène et d'un adjuvants. L'**adjuvant** (composés microbiens) produit le signal 2.



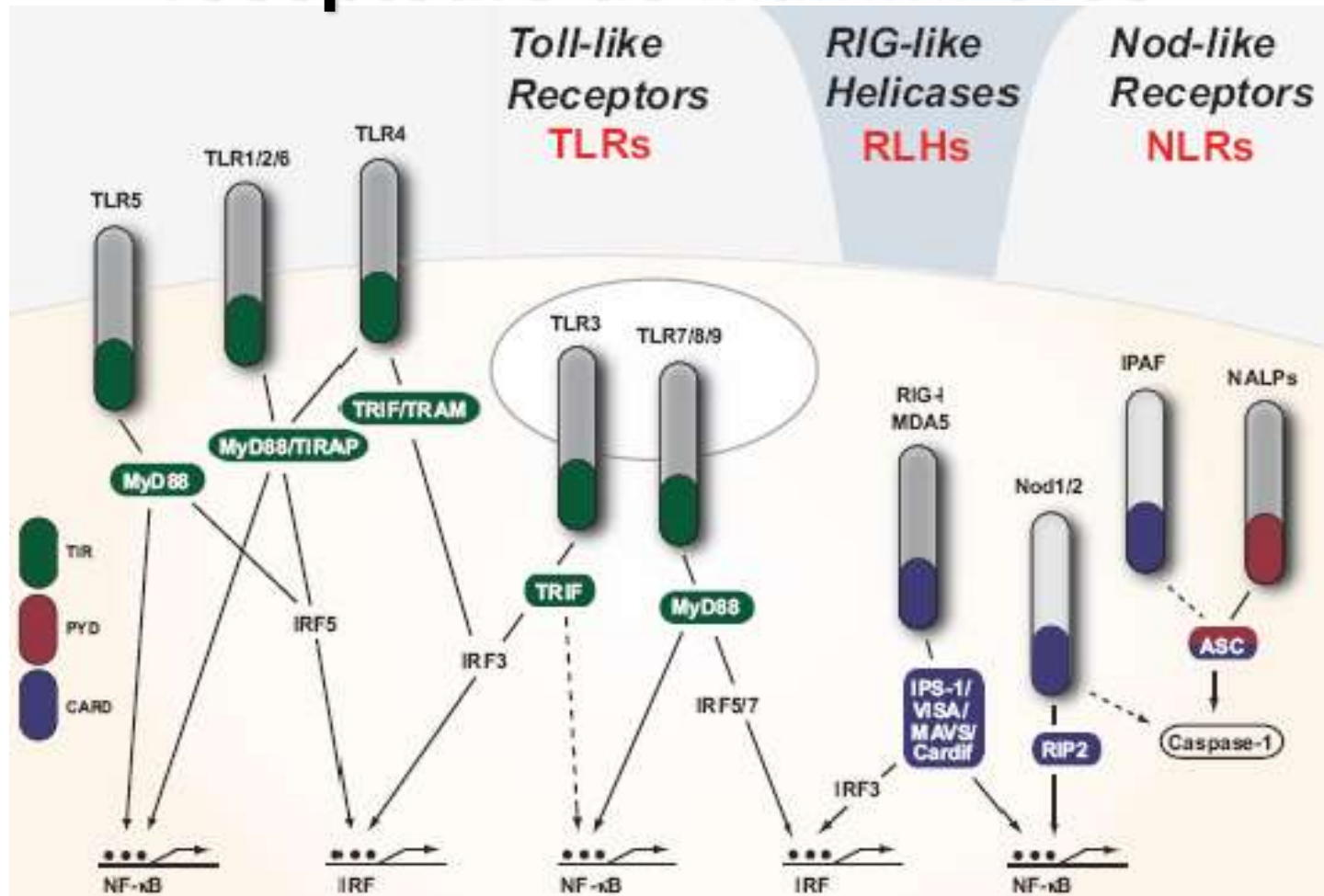
Rôle des TLRs dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative

Rôle dans la maturation de la cellule dendritique

- Sécrétion de cytokines
- Expression de molécules de co-stimulation – expression des molécules CHM II
- Modification des propriétés adhésives



Différentes familles de pattern-recognition récepteurs de mammifères



Les microbes sont reconnus par différents types de récepteurs de type Pattern-Recognition qui activent la réponse immunitaire innée et oriente la réponse immunitaire adaptative. Cette réponse est influencée par la nature de l'agent infectieux (PAMPs), la virulence, la route de l'infection, et le tissu infecté.

References

- Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. 2006 Pathogen recognition and innate immunity *Cell* 124, 783-801
- Brown, G.D. (2006). Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nat Rev Immunol* 6, 33-43.
- Chaput, C., and Boneca, I.G. (2007). Peptidoglycan detection by mammals and flies. *Microbes Infect* 9, 637-647.
- Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 449, 819-826.
- Schroder K and Tschopp, J. (2010). The inflammasome. *Cell* 140, 821–832.
- Yoneyama, M. and Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate Immunity. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20: 4–22.
- Vilaysane, A. and Muruve D.A. The innate immune response to DNA. *Seminars in Immunology* 21 (2009) 208–214

Innate Immunity

- Recognition mediated by « Pattern Recognition Receptors » that sense molecules specific of microbes (LPS, Peptidoglycan, β 1-3 glucan, dsRNA)
- Multiple defense mechanisms: phagocytosis (neutrophils, macrophages), antimicrobial peptides, complement cascade, ROS and NO, NK cells...
- Immediately active, no memory
- Conserved throughout evolution
- In mammals:
 - * first line of defense against pathogens
 - * stimulate adaptive immune responses



Innate immunity : Recognition mechanisms (II)

2) Danger signals (Matzinger P., 1994)

Cells under a stress or undergoing an uncontrolled apoptosis release molecules (ex. heat-shock proteins) that stimulate the immune system. Pathogens are recognized by the damages they induce.

3) Recognition by absence of « self »

Ex: case of the complement alternative pathway : C3b binds to the surfaces of microbes and stimulates opsonization and activation of the complement cascade. Host cells are protected by the expression of factors that degrades C3b. Immune cells detect infectious agent using a receptor to C3b.

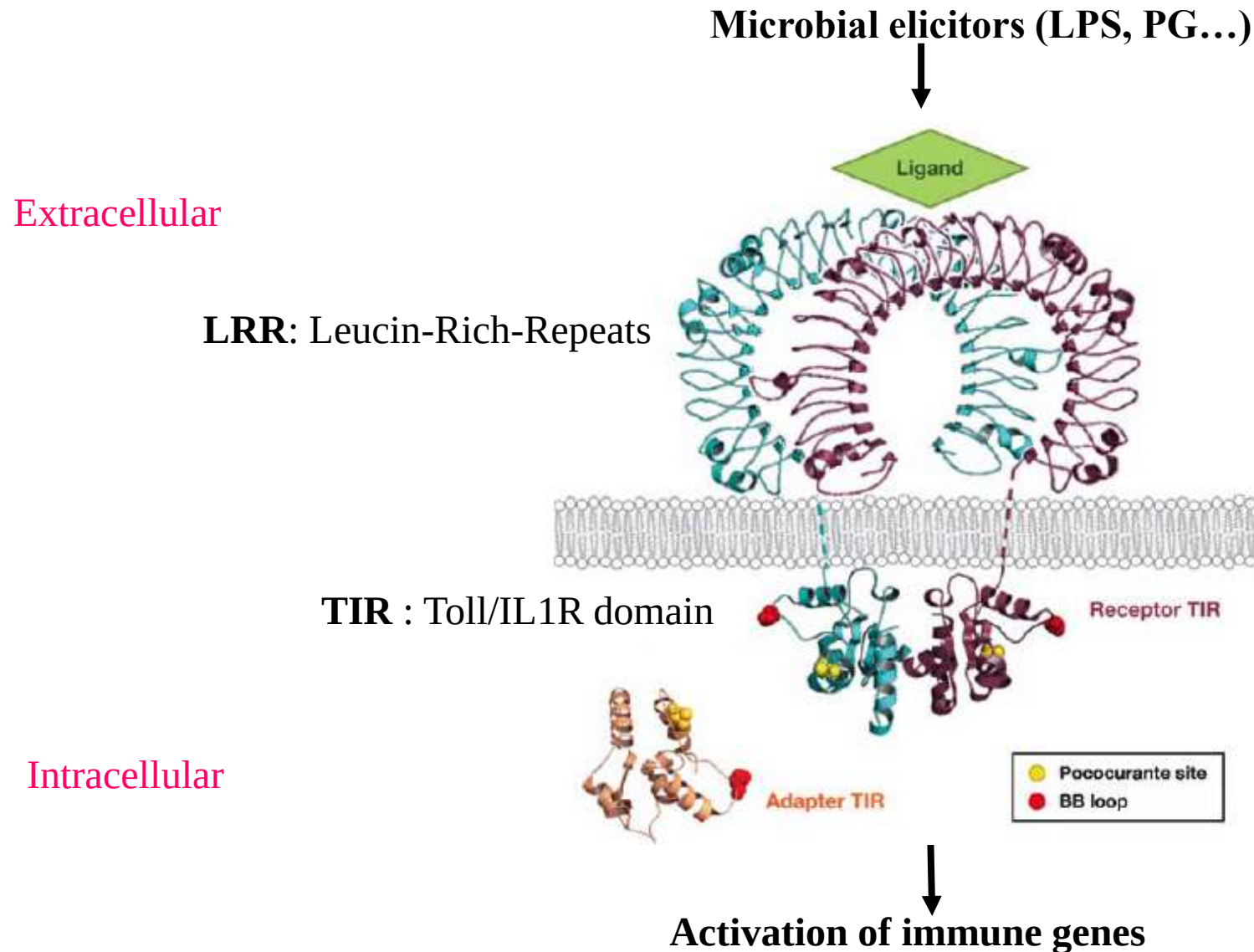
4) Recognition of virulence factors (gene for gene)

Host detect pathogens via the sensing of a virulence factor that is implicated in the infectious process. High specificity of recognition.

- Virulence factors can be detected by a specific host molecule => direct binding
- Virulence factors can be detected by a surveillance system that sense modification of host molecules targetted by the virulence factors (the « guard hypothesis »)

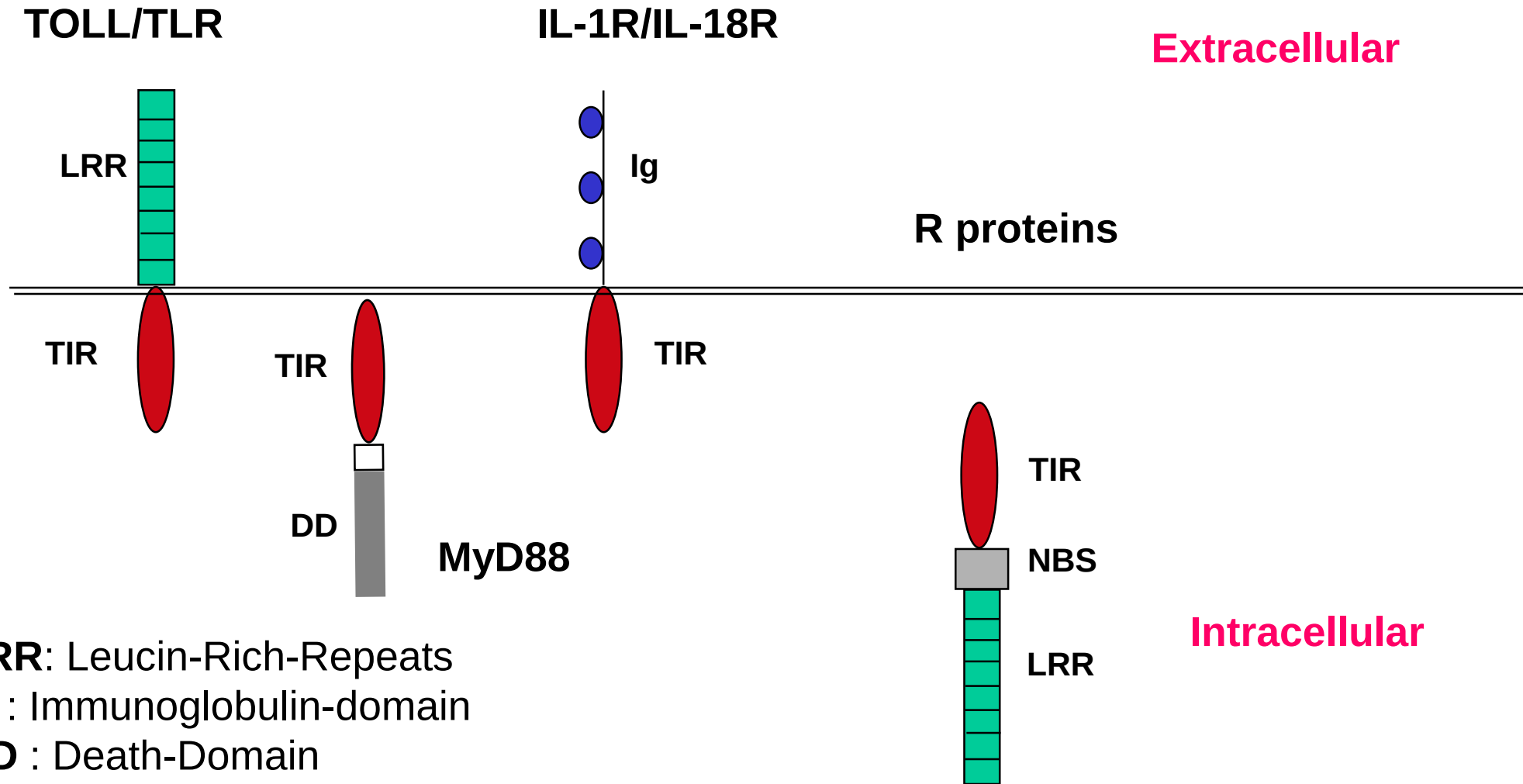
This mode of recognition plays an important role in plant immunity

« Toll-like receptors » (TLRs), mediators of innate immune response



The discovery of TLRs as mediators of innate immunity

Proteins of the Toll-IL1R family



LRR: Leucin-Rich-Repeats

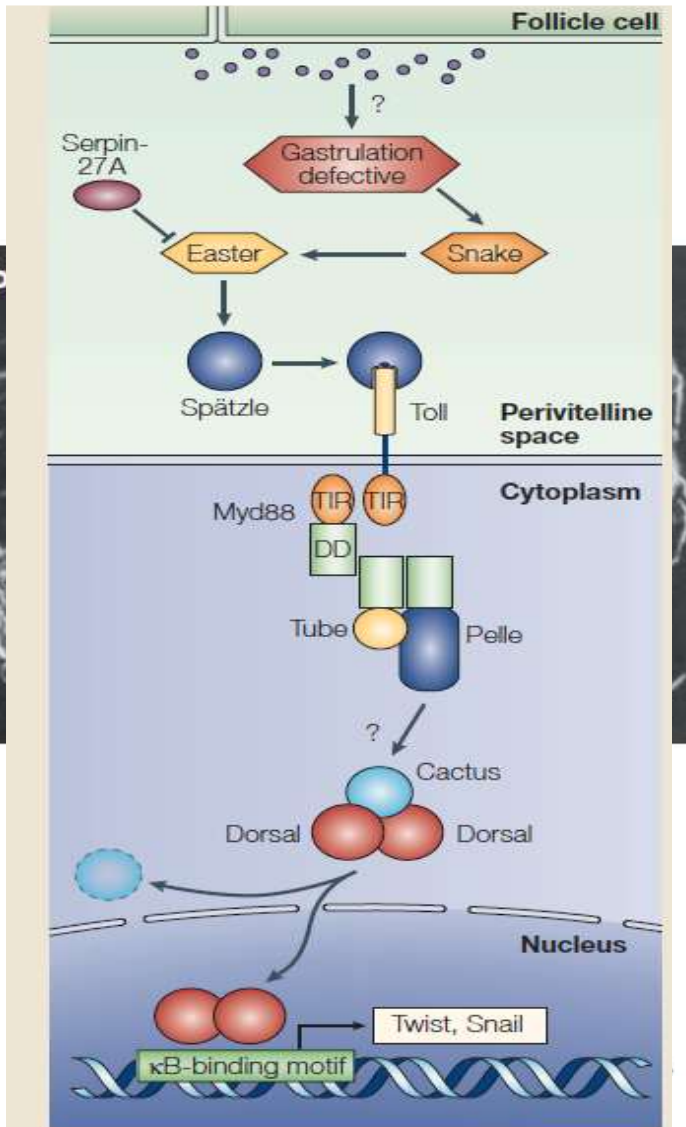
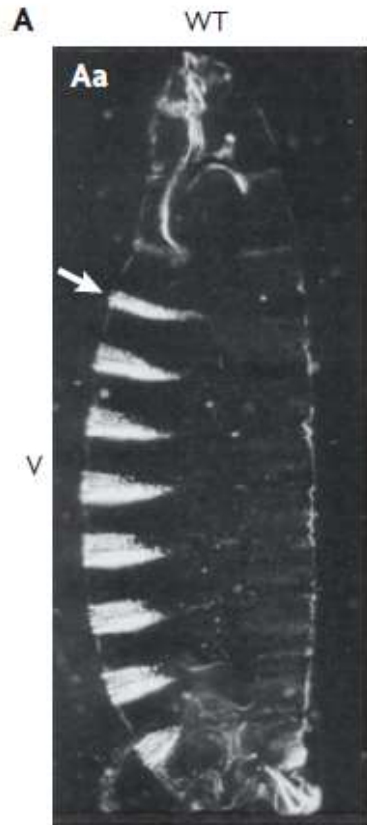
Ig : Immunoglobulin-domain

DD : Death-Domain

NBS : Nucleotide-Binding-Site

TIR : Toll-IL1R domain

The Toll pathway in *Drosophila* development (1984-1988)



Christiane
Nüsslein-Volhard

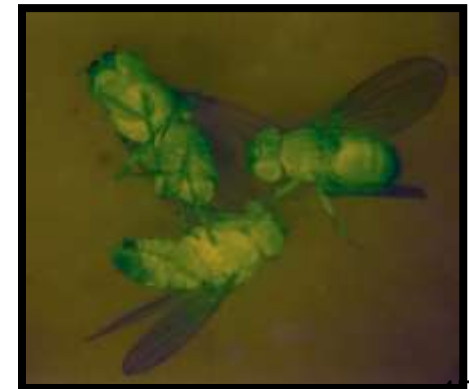
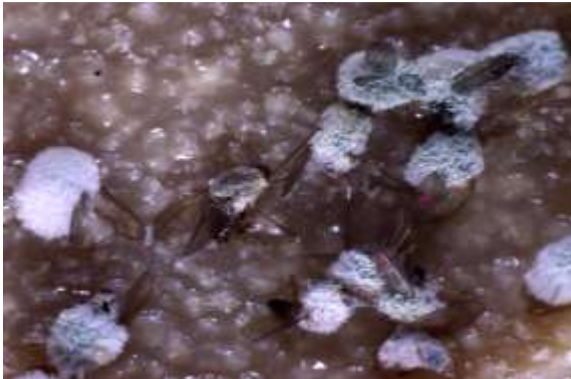
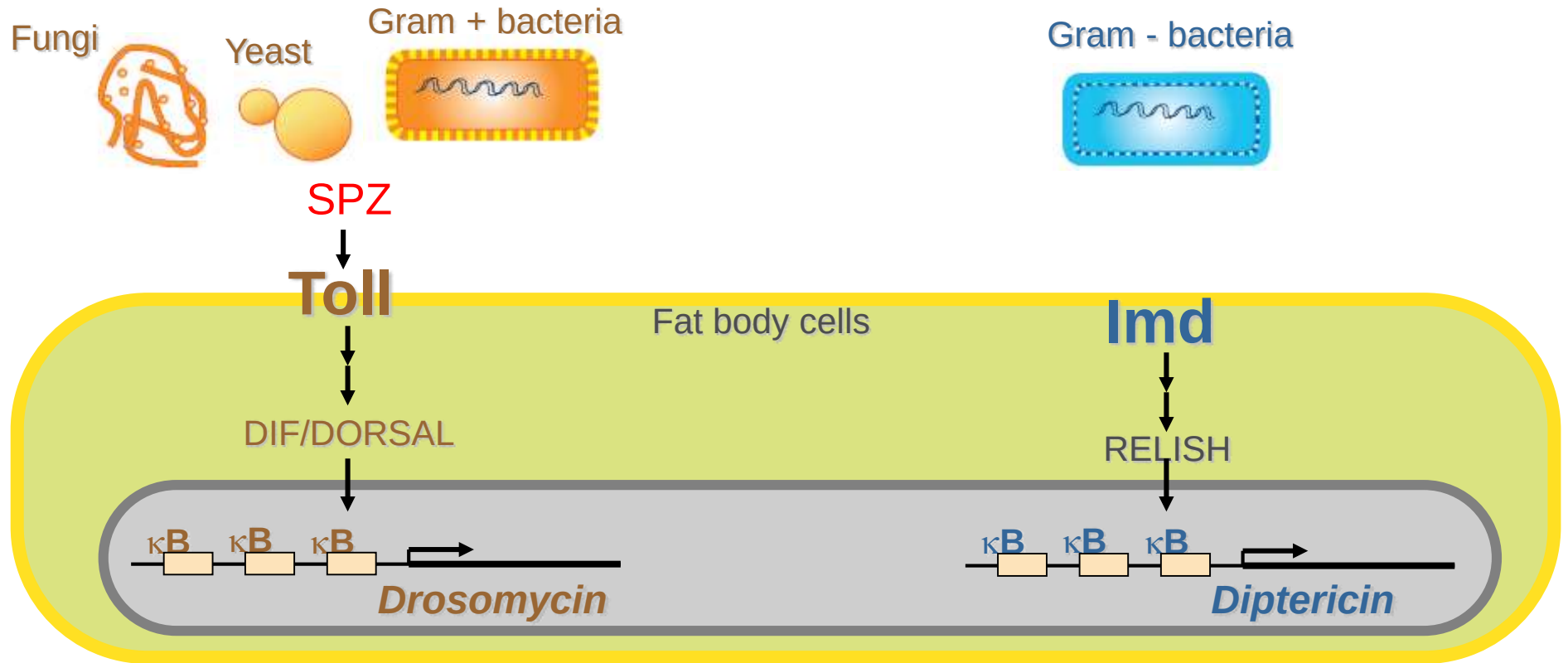
Eric Wieschaus



Kathryn V. Anderson

Anderson, K. V. & Nusslein-Volhard, 1984
 Anderson, K. V., et al., *Cell* **1985**
 Hashimoto, et al., *Cell* **1988**

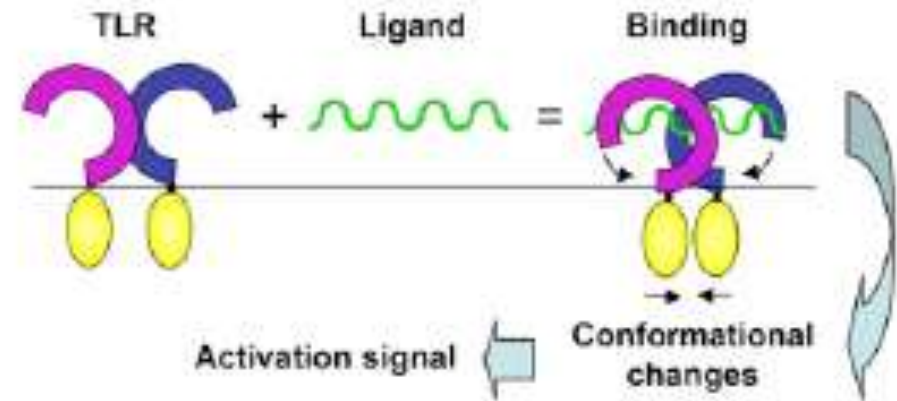
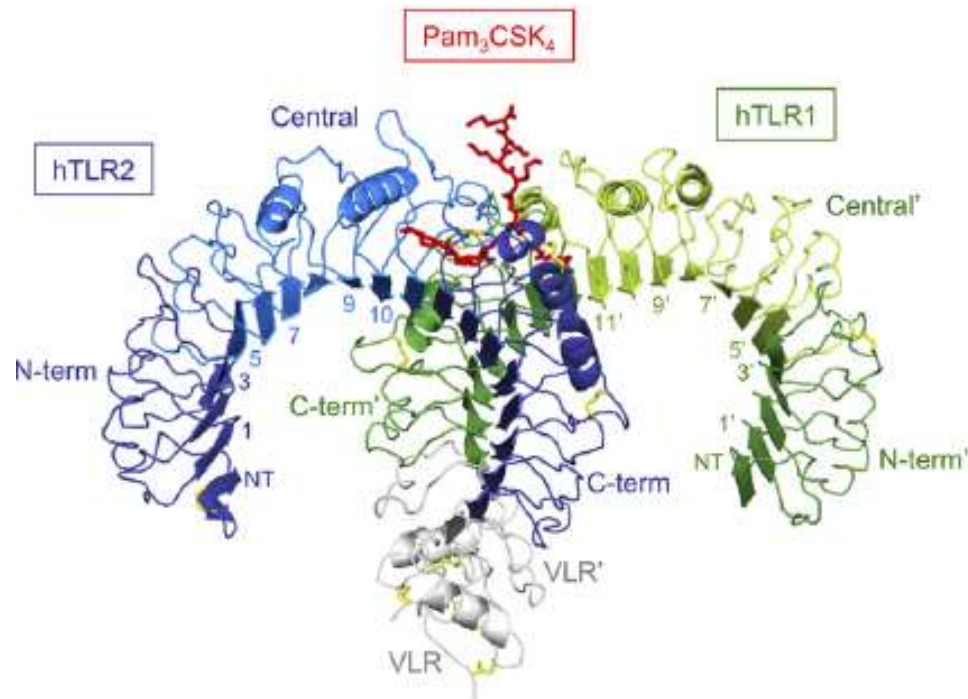
Regulation of the systemic antimicrobial response



TLR ligands

Three examples : TLR-4, TLR-2 & TLR-9

Molecular Basis of TLR-Ligand Interaction



Crystal Structure of the TLR1-TLR2 Heterodimer Induced by Binding of a Tri-Acylated Lipopeptide

Jin *et al.*, Cell 130 1071-1082

Derived from Ishii and Akira, Cell₄₇
host and Microbes
2008

Most pathogens express ligands for multiple TLRs/PRRs

Note that these pathogens may additionally carry ligands for other PRR such as NODs/NALPs, RIG-I, Lectin-type receptors, etc... and that some of these receptors may be able to act in a ‘synergistic’ manner.

Table 1 | Examples of pathogens expressing ligands for multiple TLRs

Pathogen	Toll-like receptor (TLR)	TLR ligand
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	TLR2	Lipoarabinomannan
	TLR4	Phosphatidylinositol mannosides
	TLR9	DNA
<i>Salmonella typhimurium</i>	TLR2	Bacterial lipoprotein
	TLR4	Lipopolysaccharide
	TLR5	Flagellin
<i>Neisseria meningitidis</i>	TLR2	Porin
	TLR4	Lipopolysaccharide
	TLR9	DNA
<i>Haemophilus influenzae</i>	TLR2	Lipoprotein
	TLR4	Lipopolysaccharide
<i>Candida albicans</i>	TLR2	Phospholipomannan
	TLR4	Mannan
	TLR9	DNA
Murine cytomegalovirus	TLR2	Viral protein
	TLR3	Double-stranded RNA
	TLR9	DNA
Herpes simplex virus	TLR2	Viral protein
	TLR3	Double-stranded RNA
	TLR9	DNA
Influenza virus	TLR7, TLR8	Single-stranded RNA
	TLR3	Double-stranded RNA
	TLR4	Not determined
Respiratory syncytial virus	TLR3	Double-stranded RNA
	TLR4	Envelope F protein
<i>Trypanosoma cruzi</i>	TLR2	Glycosylphosphatidylinositol anchor
	TLR4	Glycoinositolphospholipid-ceramides
	TLR9	DNA
<i>Toxoplasma gondii</i>	TLR2	Glycosylphosphatidylinositol anchor?

TLR signaling cascades

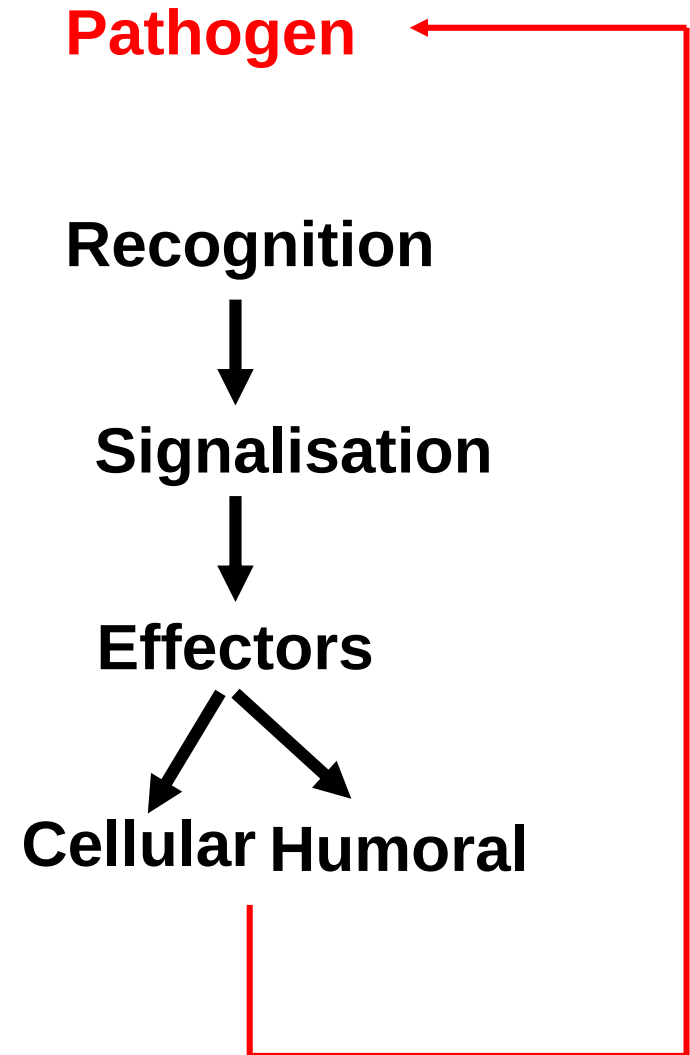
Introduction to the Immune System

An immune system requires

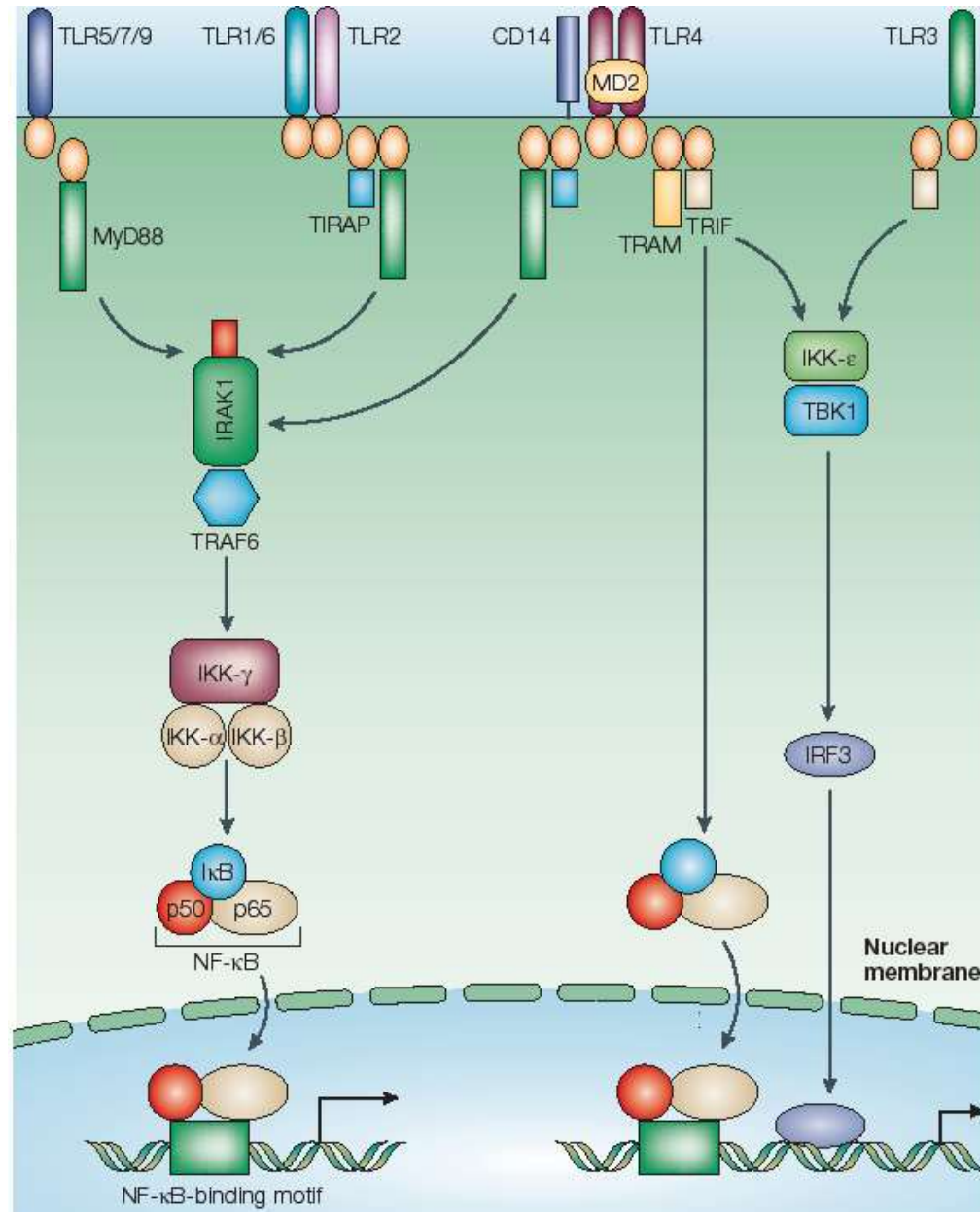
- efficient recognition mechanism (infectious non-self)
- targeted effector mechanisms

Immune disorders include:

- immune deficiencies
- auto-immune diseases/allergies



TLRs activate distinct signaling cascades via the recruitment of TIR domain adaptors



Relevance of TLRs in mouse and Human host defense

- *TLR* and *Myd88* deficient mice are viable but exhibit an increased susceptibility to experimental infections=> point to an important role of TLRs in host defense. *Myd88*, *TRIF* double mutant are usually more susceptible than single knock out.

- * Human patients with deficiency for IRAK4 or MYD88 suffer from life-threatening infections caused by pyogenic bacteria (Picard et al., Science 2003; von Bernuth H et al., Science 2008).

- * Human patients with *TLR3* deficiency present a predisposition to Herpes Simplex Virus-1 infection (Zhang et al., Science 2007).

Evolutionary dynamic of human TLRs



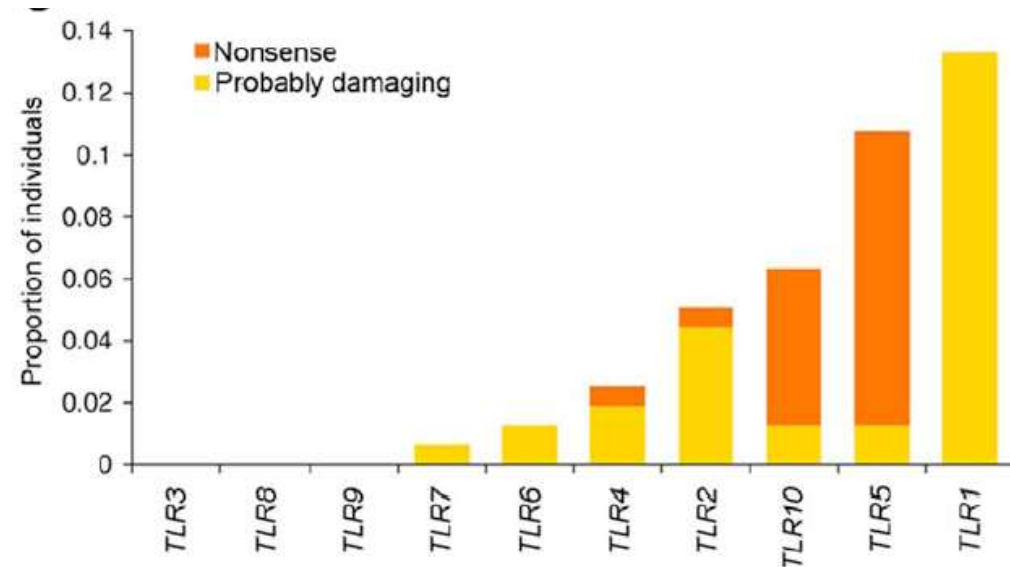
Sequence analysis of TLR genes in a panel of 158 healthy individuals indicates :

- intracellular TLRs have been subjected to strong purifying selection => essential and non-redundant roles

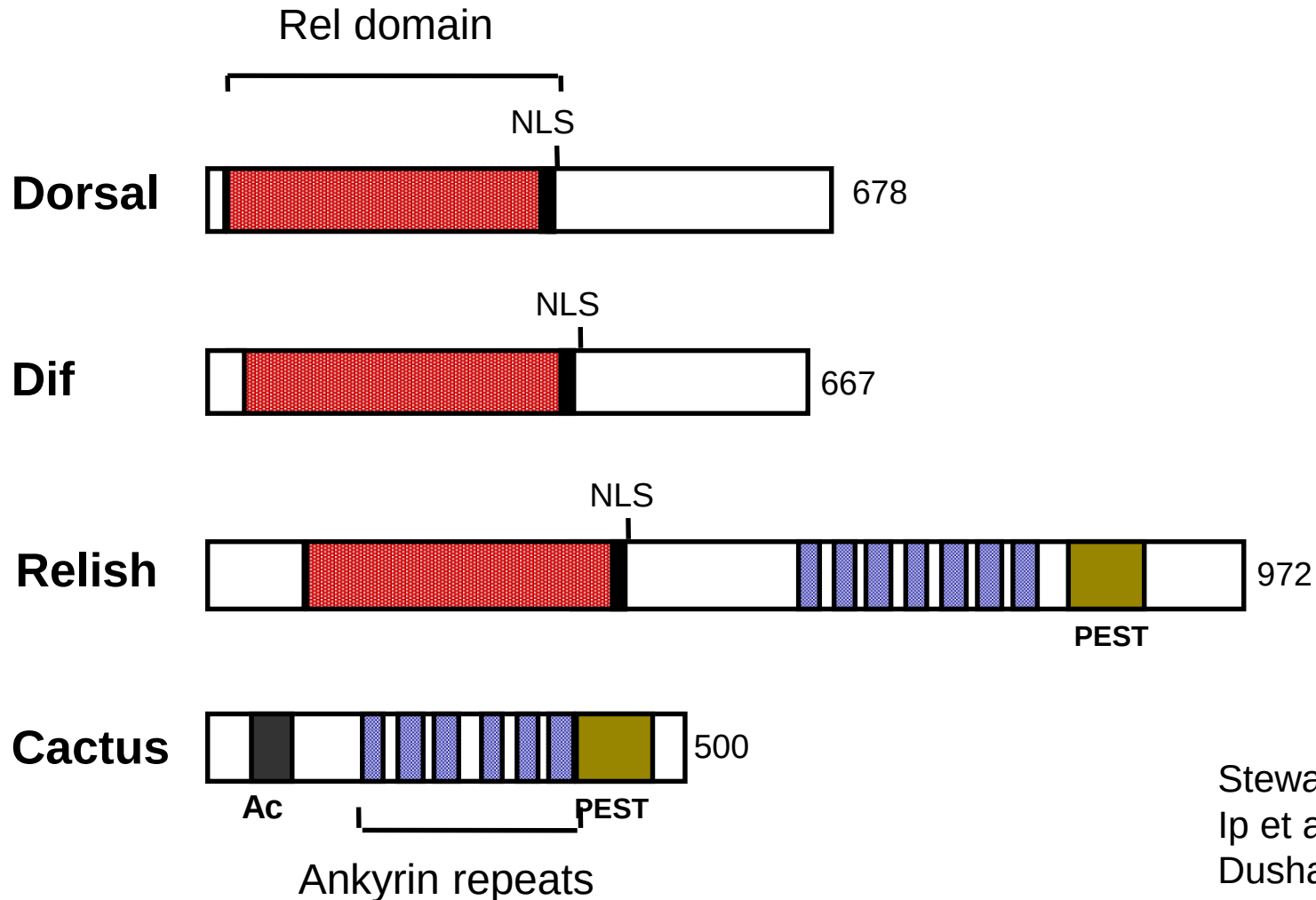
- TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 and TLR10 display higher evolutionary flexibility

- High rate of stop codons in TLR5 (up to 23% in Europe and South Asia) => a largely redundant role of TLR5

- TLR10-TLR1-TLR6 gene cluster show signs of positive selection in Europeans and East-Asians



Drosophila Rel/NF- κ B and I κ B proteins



Steward et al, Science 1987;
Ip et al Cell 1993;
Dushay et al PNAS 1996

TLRs and activation of innate immune response of mammals : conclusions

•FUNCTIONS :

- TLRs are important pattern-recognition receptors that sense infectious agents and activate innate immune response: they play a role of sentinels of the innate immune system
- TLRs links innate to adaptive immune response

•LIGANDS :

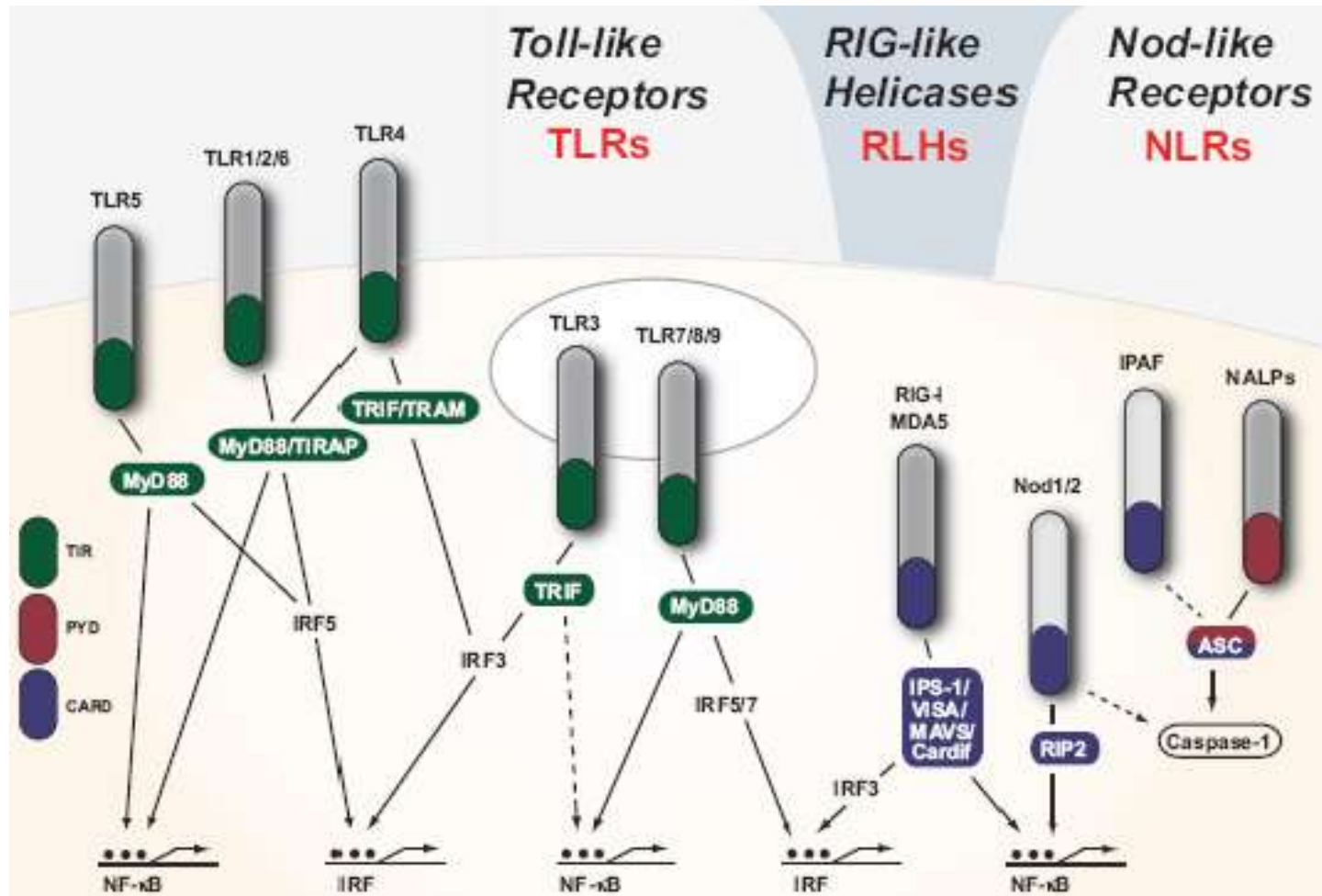
- TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 and TLR9 are activated by different classes of elicitors.
- There is evidence for direct interactions between TLRs and microbial molecules with the help of co-factors (TLR4/LPS, TLR5/flagellin, TLR2/LTA)
- Cooperation of TLR1 and TLR6 with TLR2 determine new recognition specificity.

* MODE OF ACTION :

TLRs modulate the transcription of different sets of immune genes via the activation of distinct signaling cascades

The TLR - NF- κ B is an ancient signaling cascade co-opted in the immune response of both insects and mammals

Microbes are sensed by distinct Pattern-recognition receptors that will activate innate immune responses and will orient the adaptive response. This response is influenced by the nature of infectious agent (determined by its PAMPs), the route of infection, the tissue of infection as well as the localization of the infectious agent.



Features of Innate Immunity

- ❑ **Induced by danger signals:**
 - pathogen agents (Recognition mediated by « Pattern Recognition Receptors » that sense molecules specific of microbes: LPS, Peptidoglycan, β 1-3 glucan, dsRNA)
 - endogenous factors displayed or send out by host cells upon infection
 - Absence of self
- ❑ **Immediately active** (available within minutes to hours after infection)
- ❑ **No memory** (does not improve by repeated encounters with the same pathogen)
- ❑ **Conserved throughout evolution**
- ❑ **Innate response can be divided into two phases:**
 - recognition of danger signals
 - effector mechanisms:
 - phagocytosis : internalization and destruction of pathogens by specialized cells
 - lysis of infected cells (natural Killer)
 - lysis of pathogens (complement-mediated lysis)

Common structural features of AMPs

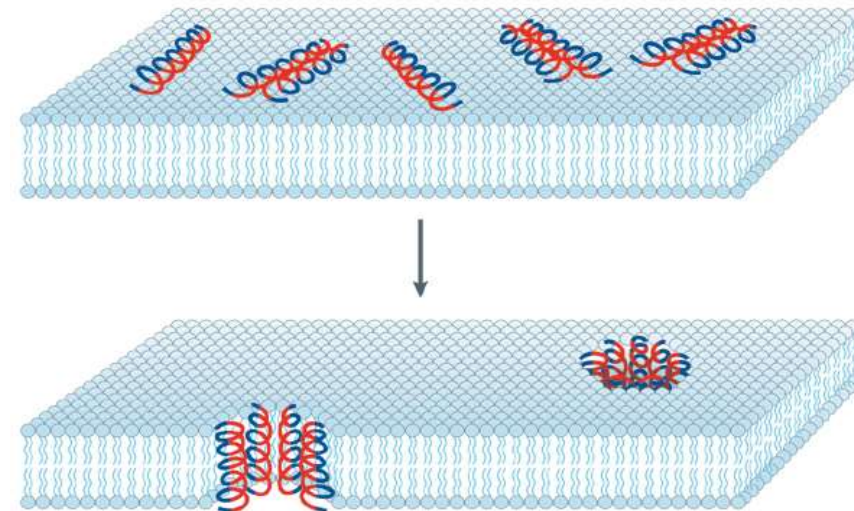
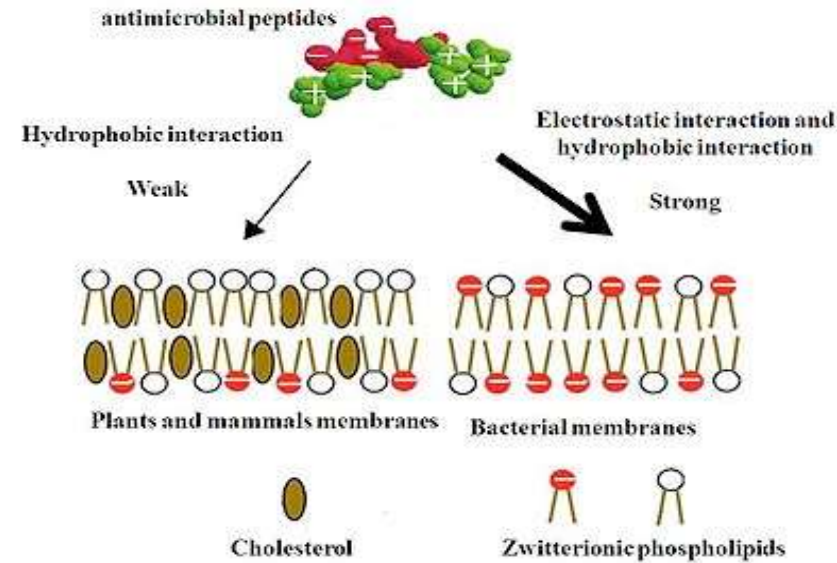
- multiple arginine and lysine (basic)
- amphipathic structure

Most AMPs are selective for prokaryotic membranes

- high concentration of anionic phospholipids
- no cholesterol

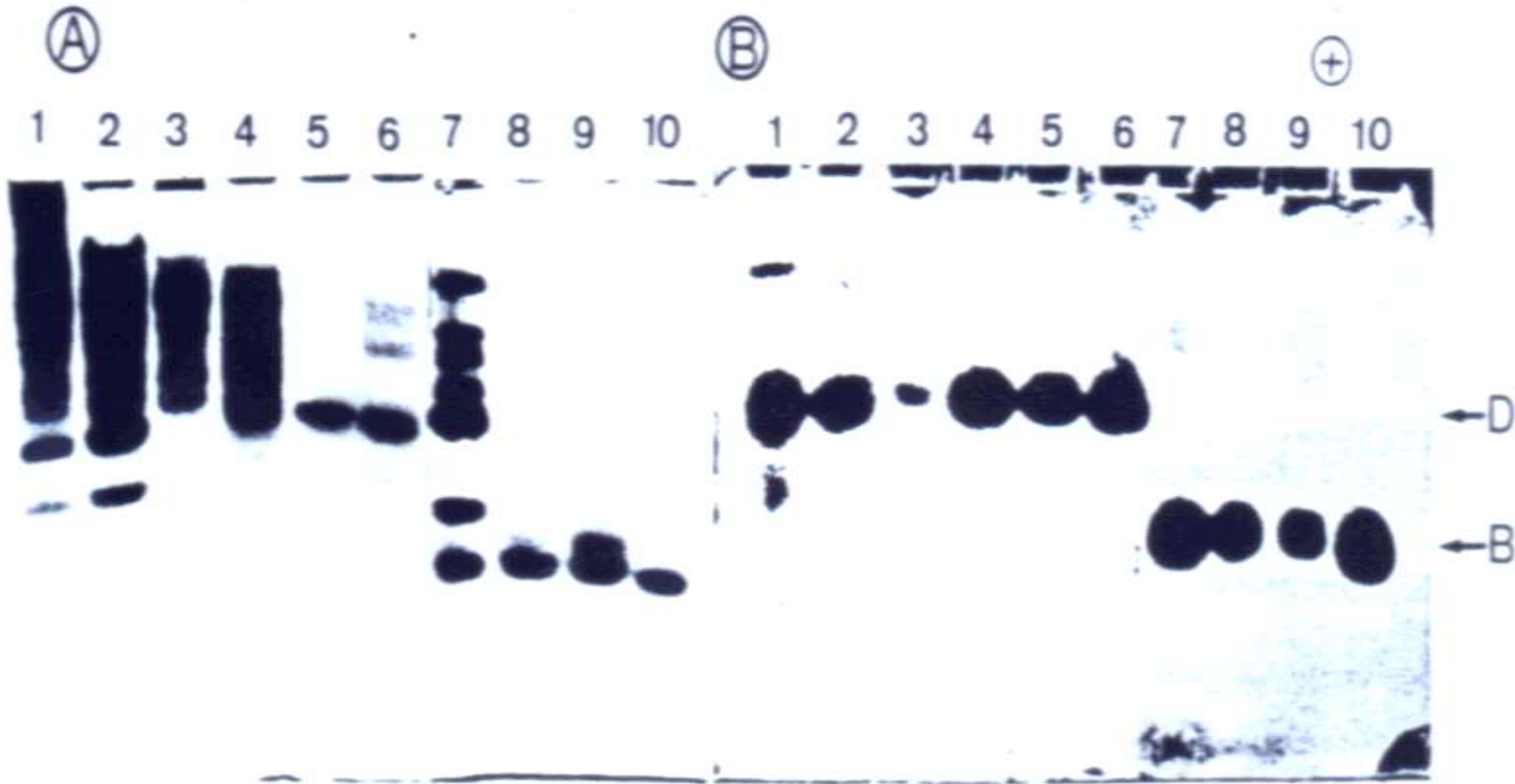
Mechanism of action (ex cecropin)

- contact through ionic interaction with lipid bilayer
- incorporation into lipid bilayer
- Disruption of membrane integrity
- act stoichiometrically, not catalytically





**Hans G.
Boman**
(1924-2008)



Coomassie

Bacterial overlay

1980: insect cecropins (Boman et al) from insect hemolymph

1980: vertebrate defensins (Lehrer et al) from phagocytic cells

Innate Recognition mechanism:

The Janeway hypothesis



C. Janeway
(1943-2003)

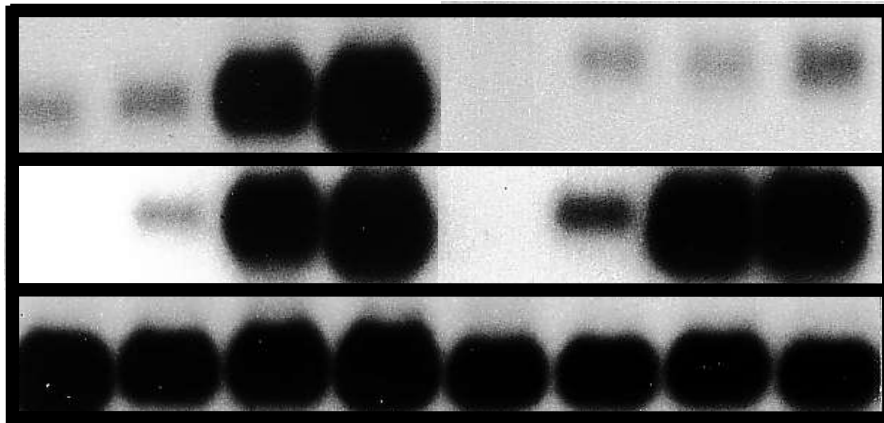
- Innate immunity is activated by conserved microbial patterns (pathogen-associated molecular patterns, **PAMPs**, note: they are also found on non-pathogens)
- PAMPs are recognized by dedicated Pattern-Recognition Receptors (pattern recognition proteins, PRRs)
- Recognition of PAMPs through PRRs is a prerequisite for activation of most immune reactions
- This explains why adjuvants had to be used to induce reaction against most antigens (immunologists “dirty little secret”), adjuvants provided the PAMPs, for example *Mycobacterium tuberculosis*)

Induction of genes encoding antimicrobial peptides in *Toll* deficient mutants

wildtype

Toll⁻

- 1h 6h 24h | - 1h 6h 24h



Drosomycin
(antifungal)

Diptericin
(antibacterial)

Rp49

-, control
h, hours after infection

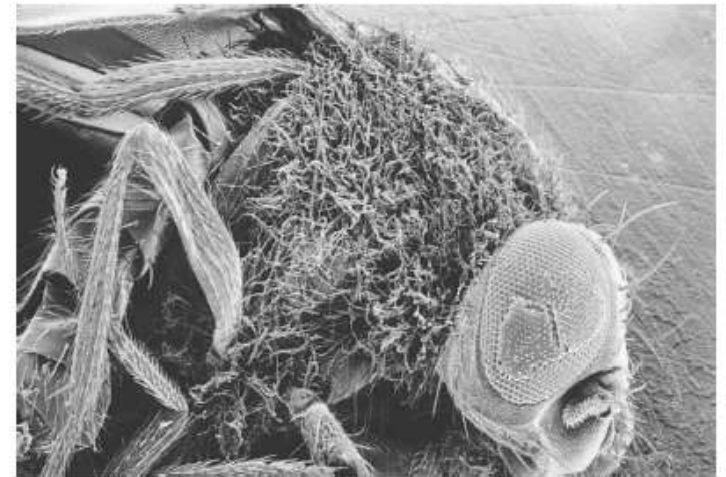


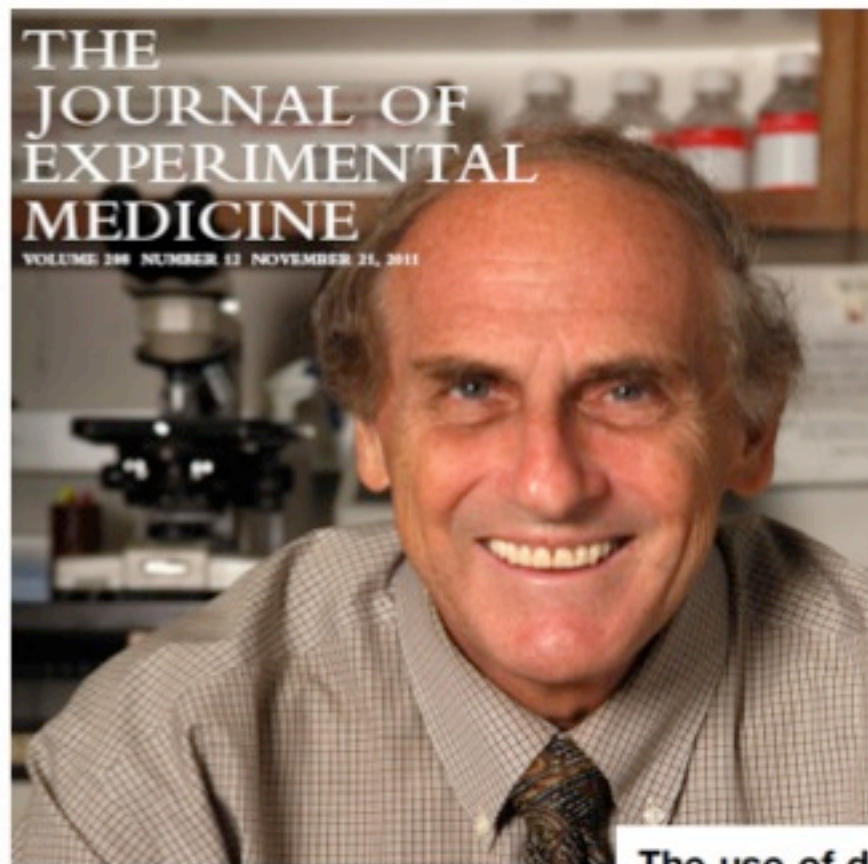
Figure 5. Germinating Hyphae of *A. fumigatus* on a Dead *Drosophila*
Scanning electron micrograph of a *Drosophila* adult that succumbed to infection by *A. fumigatus* and is covered with germinating hyphae (200× magnification).

Cellules dendritiques et polarisation du système immunitaire

Anne Hosmalin

anne.hosmalin@inserm.fr

Ralph M. Steinman (1943-2011), Prix Nobel de Médecine 2011
"for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity"



Steinman, RM Cohn ZA Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. J Exp Med 1973

« Dendritic cells, nature's adjuvant »

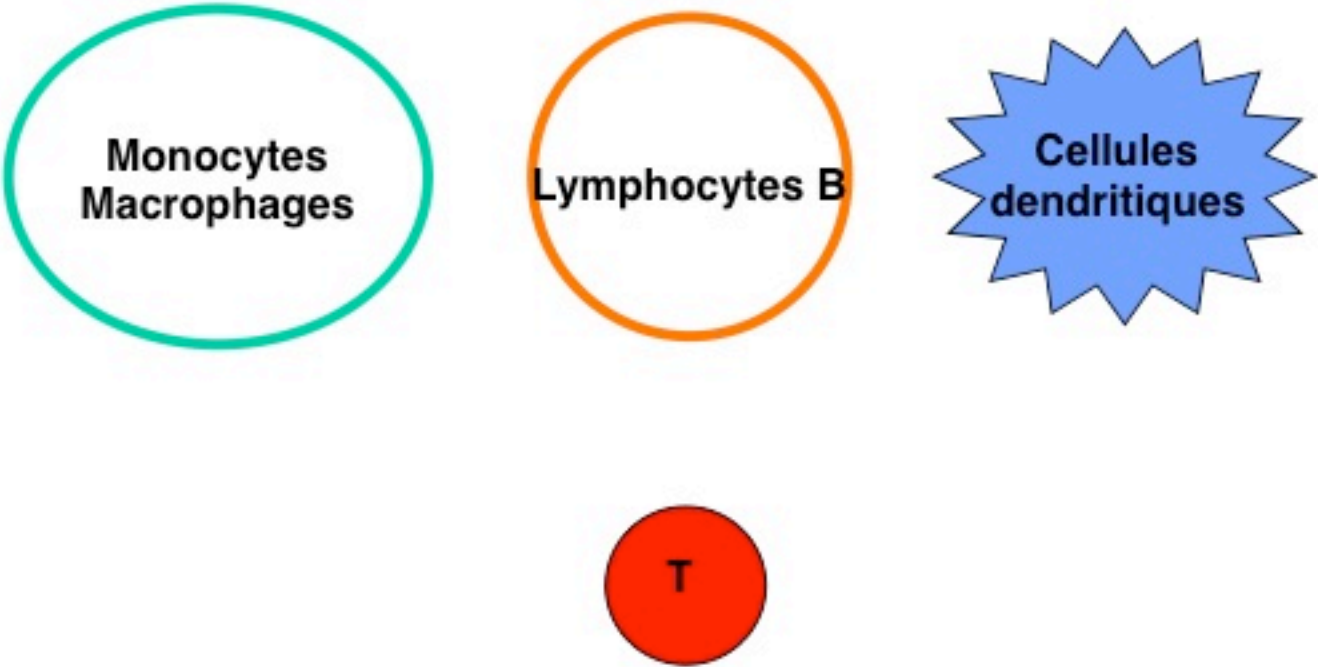
The use of dendritic cells in cancer immunotherapy
Gerold Schuler^{*†}, Beatrice Schuler-Thurner^{*‡} and Ralph M Steinman[§]
Curr Op Immunol 2003

A novel approach to vaccination against cancer is to exploit dendritic cells (DCs) as 'nature's adjuvants' and actively immunize

the patient is supported by many animal experiments as well as initial human trials (reviewed in [1-3]).

Cellules présentatrices de l'antigène:

Expression constitutive des molécules d'histocompatibilité de classe II



**Monocytes
Macrophages**

Lymphocytes B

**Cellules
dendritiques**

T

Cellules dendritiques matures:
les seules cellules présentatrices capables de stimuler
les lymphocytes T naïfs

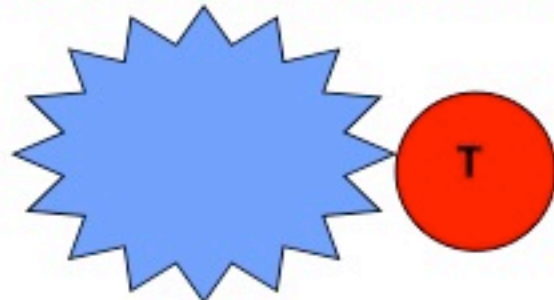
DC immatures: sentinelles
Capture, apprêtement de
l'antigène



Maturation

*Signaux de stress
exogènes
ou endogènes*

DC matures:
Présentation de l'antigène
aux lymphocytes T naïfs et mémoire



Cellules de Langerhans
epithelia pluristratifiés
DC interstitielles
autres organes



Migration

DC interdigitées
régions T des ganglions

Récepteurs: lectines-mannose, DC-SIGN,
Langerine- RFc, R-hsp ...
Macropinocytose **constitutive**

CMH Classe II +++ en surface
Adhésion
Costimulation

Cellules dendritiques matures:
les seules cellules présentatrices capables de stimuler
les lymphocytes T naïfs

Ontogénie et nomenclature des DC,
 fonctions des différentes populations

DC immatures: sentinelles
 Capture, apprêtement de
 l'antigène



Maturation

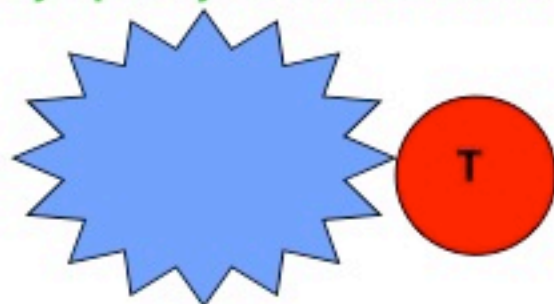
*Signaux de stress
 exogènes
 ou endogènes*

Cellules de Langerhans
epithelia pluristratifiés
DC interstitielles
autres organes

Récepteurs: lectines-mannose, DC-SIGN,
 Langerine- RFc, R-hsp ...
 Macropinocytose **constitutive**

Migration-Compartmentalisation

DC matures:
 Présentation de l'antigène
 aux lymphocytes T naïfs et mémoire



DC interdigitées
régions T des ganglions

CMH Classe II +++ en surface
 Adhésion
 Costimulation

Présentation de l'antigène aux lymphocytes

Cellules dendritiques et polarisation du système immunitaire

Ontogénie et nomenclature des DC, fonctions des différentes populations

Intégration de signaux internes et externes: signaux de danger, antigènes

Récepteurs des antigènes

Récepteurs des signaux de danger

Vaccination : adjuvants

Migration-Compartimentalisation

Présentation de l'antigène aux lymphocytes T (ILT, B)

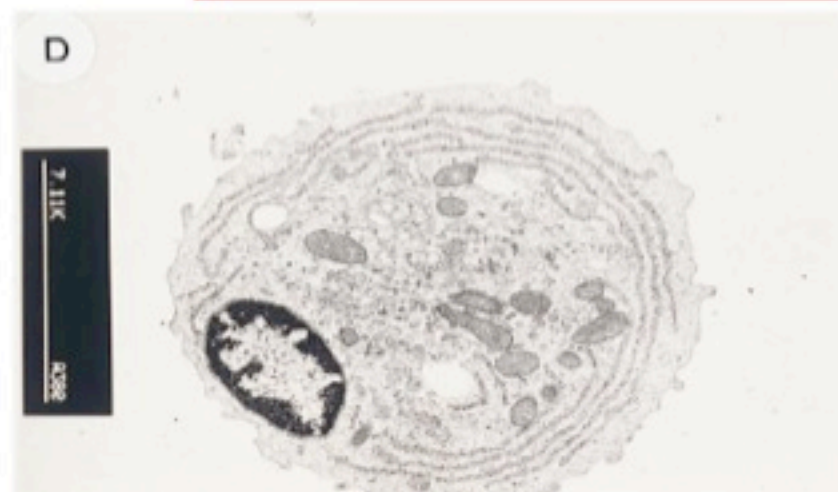
Signal 1: MHC-peptide

Signal 2: costimulation

Signal 3: Polarisation

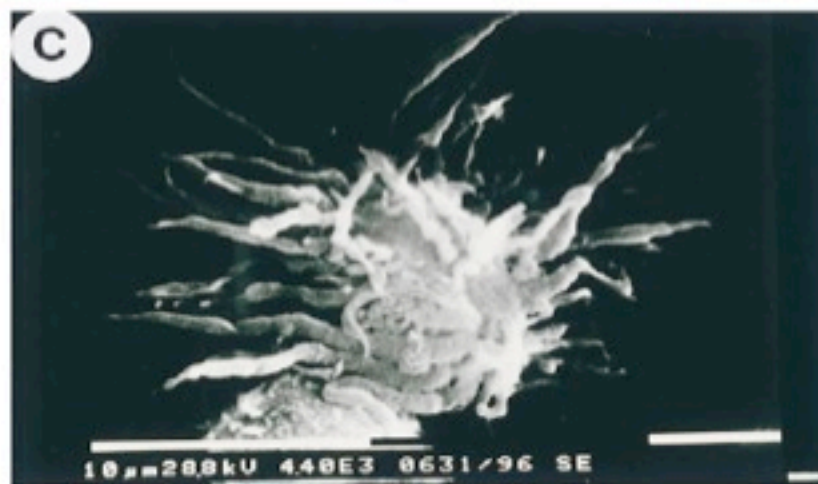
Immunothérapie des cancers

Morphologie des cellules dendritiques



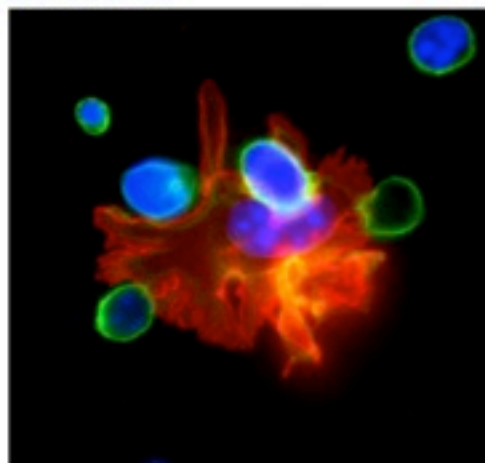
pDC immature

Grouard ... Liu JEM 97



pDC mature, ressemble
à une mDC mature

BMDC mature
(rouge CMH II)
en interaction avec
des lymphocytes T
(vert CD3)

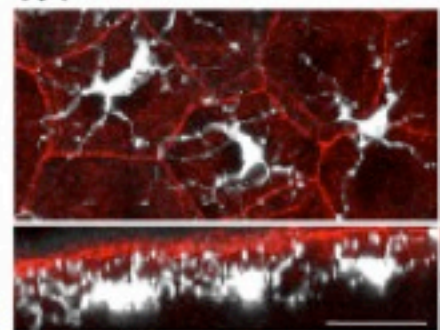


Vincent Feuillet

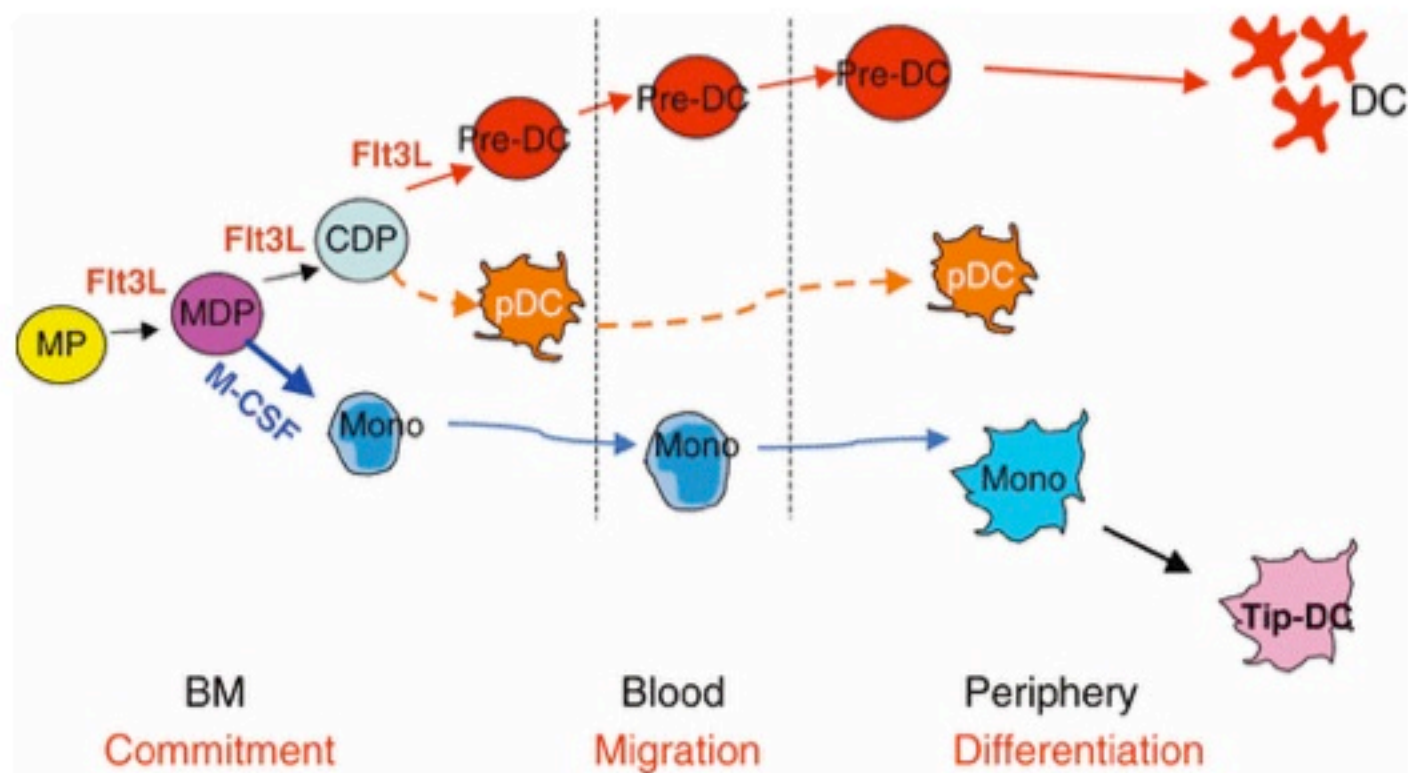
Cellules de Langerhans
dans l'épiderme
(blanc CMH II, rouge ZO)

Gaiser Germain Udey PNAS 2012

Epidermal Sheets
WT



Progéniteurs des DC



Ontogénie des Cellules dendritiques murines

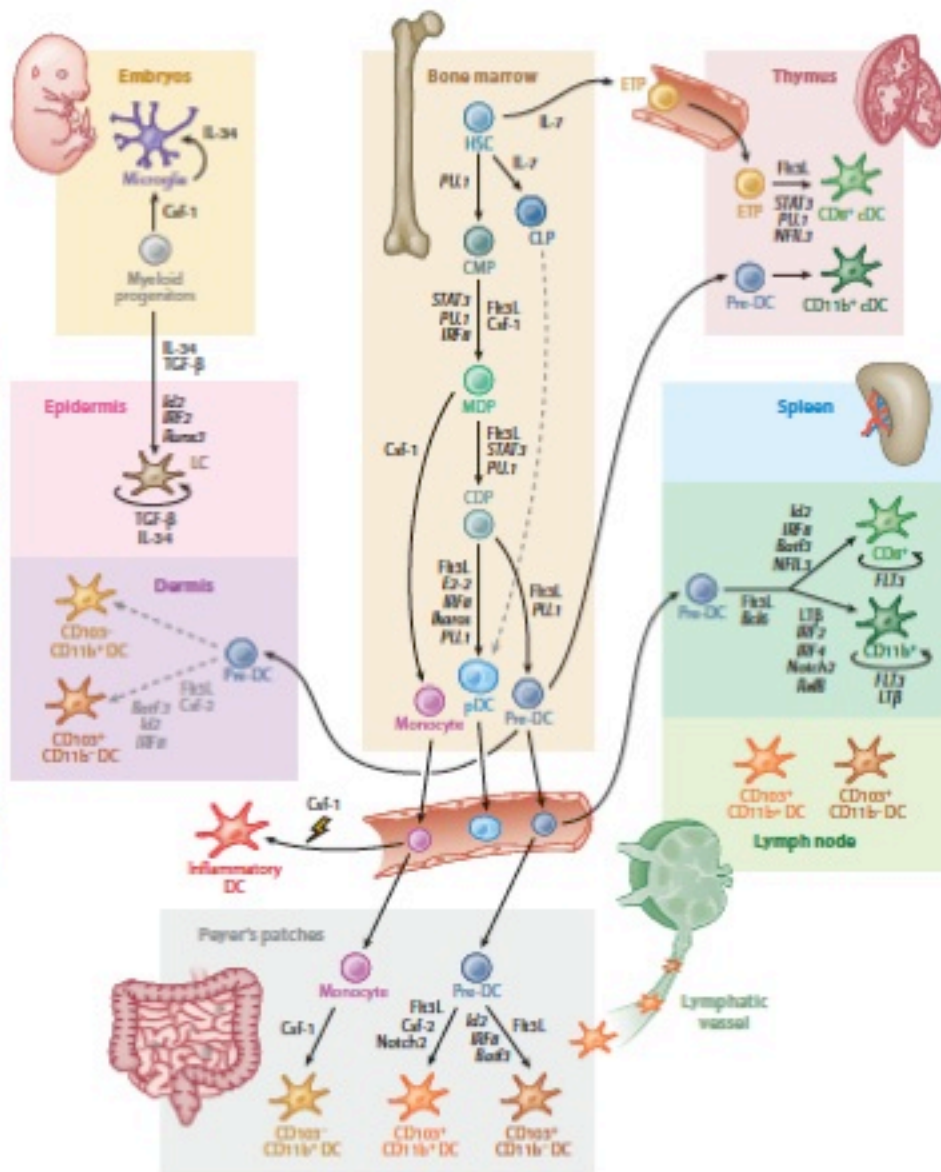
Gènes régulateurs
maîtres de la
différenciation

Phases de
développement

Compartmentalisation

Stimuli

A. Annu. Rev. Immunol. 2013.31:503-504. Downloaded from www.annualreviews.org by INRAE294 on 01/05/14. For personal use only.



Lignages des Cellules dendritiques

Diverse and heritable lineage imprinting of early haematopoietic progenitors

Shalin H. Naik,
Leila Perle, Erwin Swart, Carmen Gerlach, Nienke van Rooij, Rob J. de Boer & Ton N. Schumacher

Nature 2013

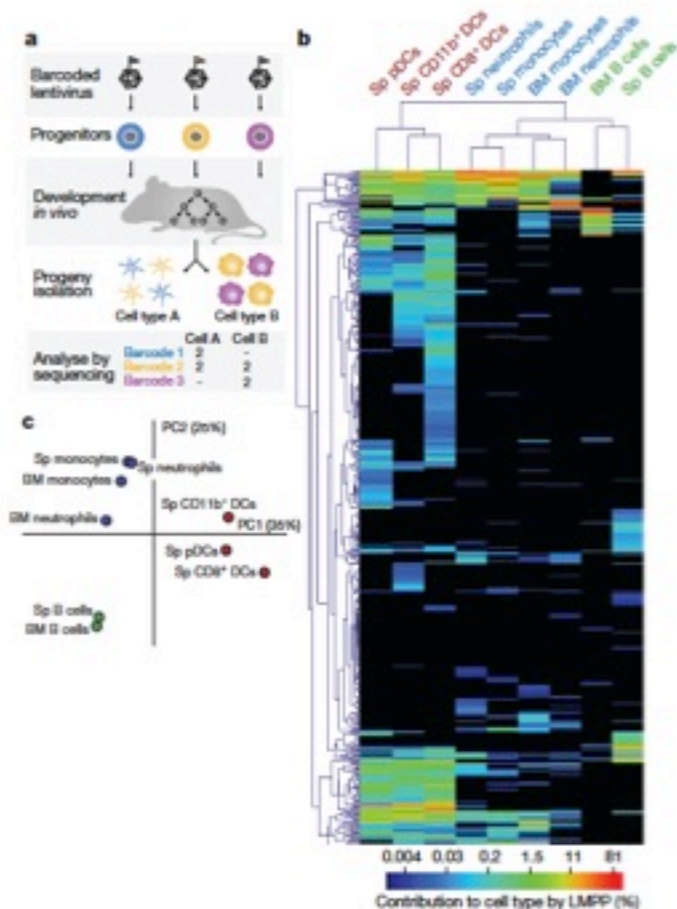
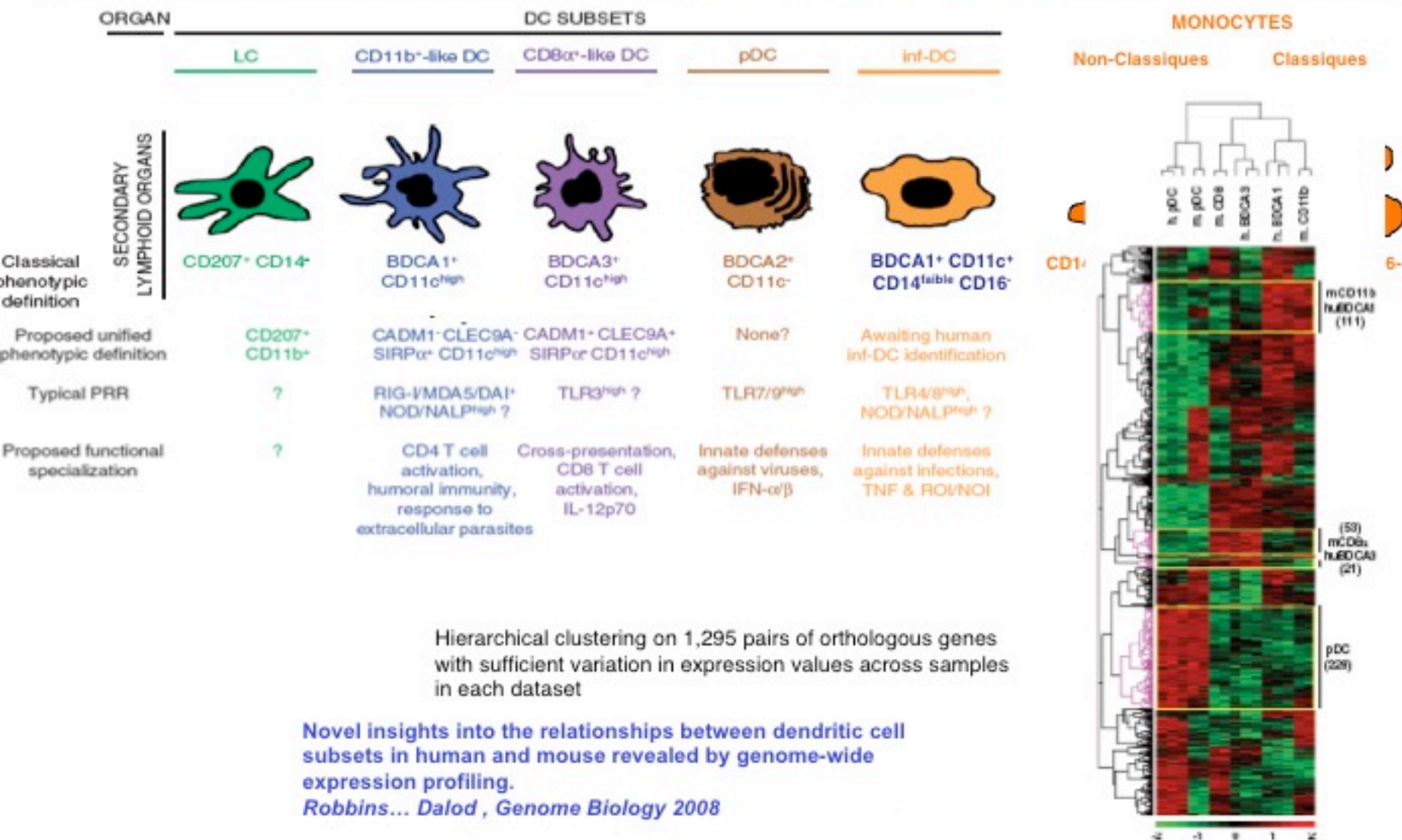


Figure 1 | Single LMPP output to different cell types. **a**, Cellular barcoding protocol. Progenitors are transduced so that each receives a unique and heritable DNA barcode. After differentiation, resulting cell types are isolated and analysed for their barcode repertoire. **b**, Heatmap representation of the output of individual LMPPs (rows) to different cell types (columns) after 2 weeks (clustering using complete linkage and Euclidian distance). Each element represents the relative contribution of an LMPP to each cell type (see scale). Cell types are colour-coded by the first three branches in horizontal clustering. **c**, Principal component analysis of cell types with percentage variation explained per coordinate in brackets. Two pooled mice from experiment 3 that received 300 barcode-labelled cells each. B, B cells; BM, bone marrow; DCs, dendritic cells; PC1, principal component 1; pDC, plasmacytoid dendritic cell; Sp, spleen.

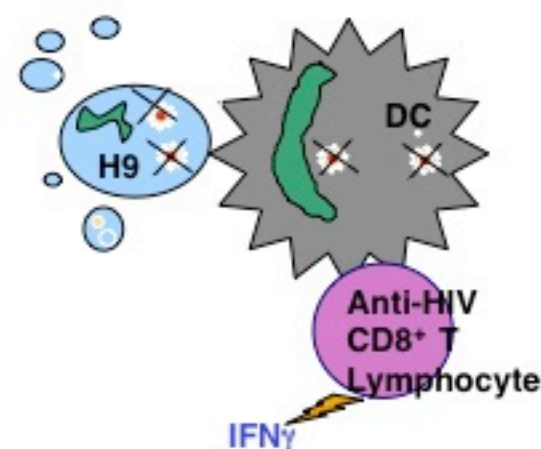
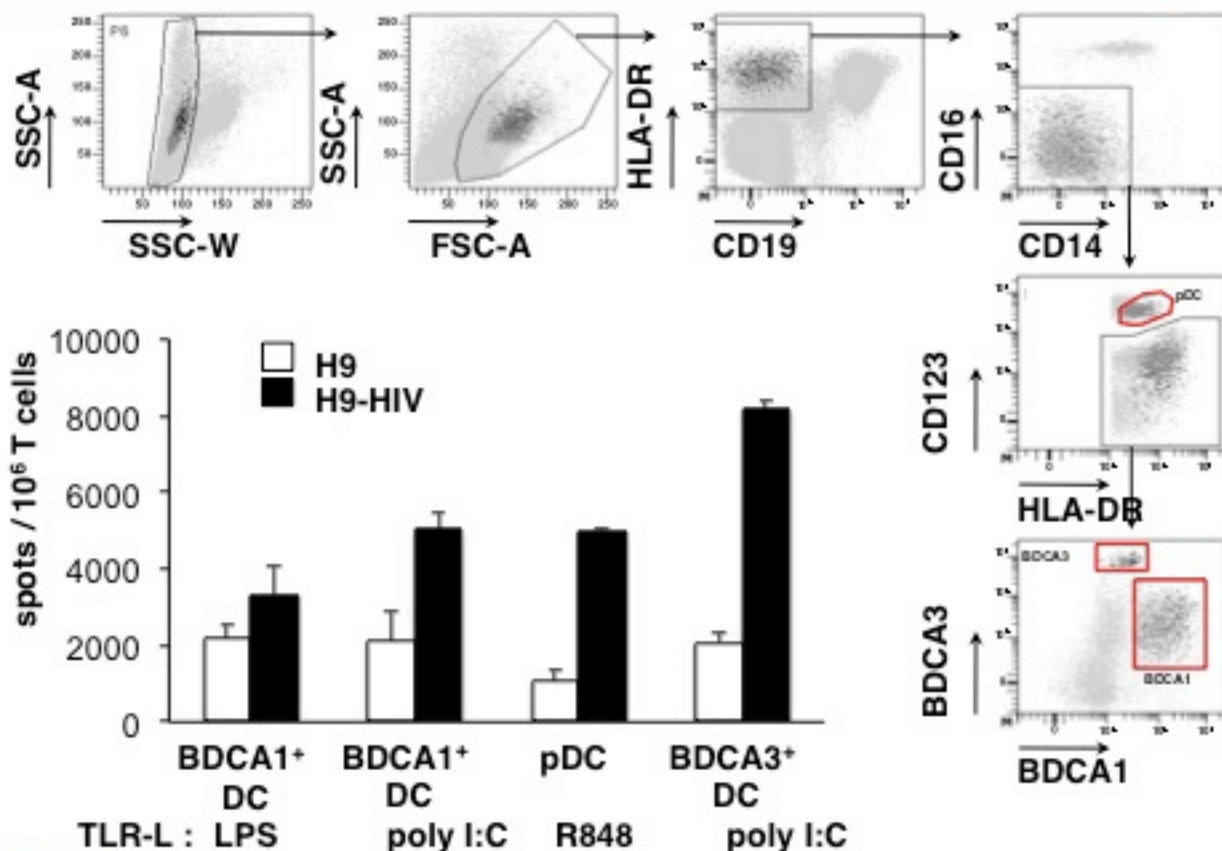
Cellules dendritiques et monocytes humains: étude comparative

D'après *Guilliams Dalod Malissen EJI 2010*



Les DC humaines BDCA3 (CD141)⁺ sont l'équivalent des DC CD8 α ⁺ de la souris qui sont spécialisées dans la présentation croisée de l'antigène

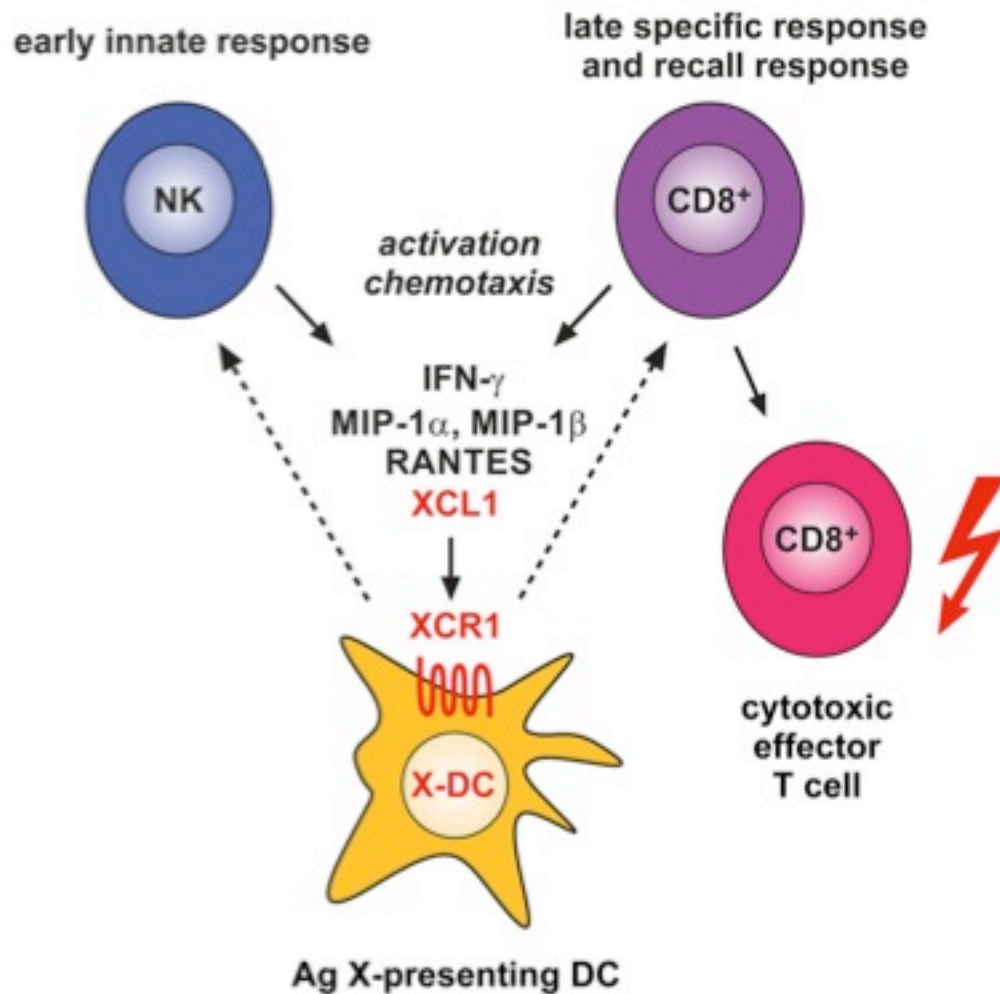
Crosspresentation
d'un antigène du VIH-1
à partir de lymphocytes
T infectés à des T
CD8⁺ spécifiques



Saquinavir X

Crozat J Exp Med 2010
Bachem "
Jongbloed "
Poulin "

XCR-1



Dorner... Krocze Immunity 2009

Krocze Front Imm 2012

La présentation croisée peut être effectuée par des macrophages péritonéaux activés

Kovacsovics-Bankowski Rock 1993

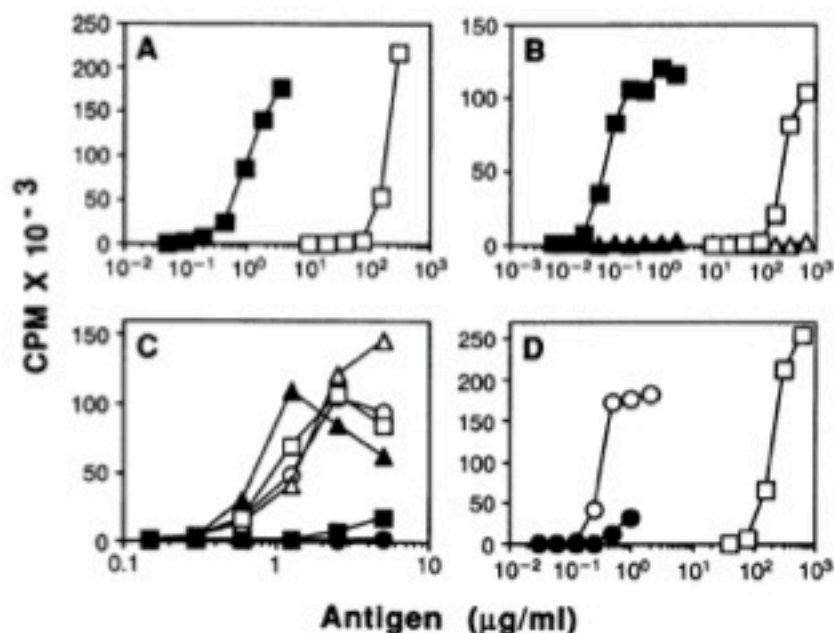
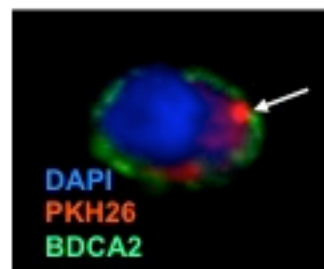
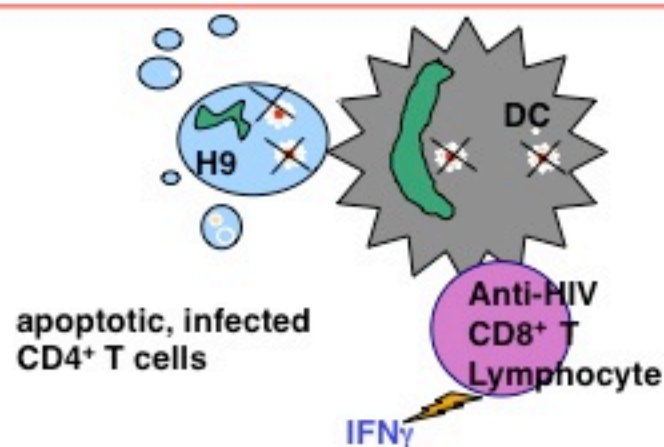
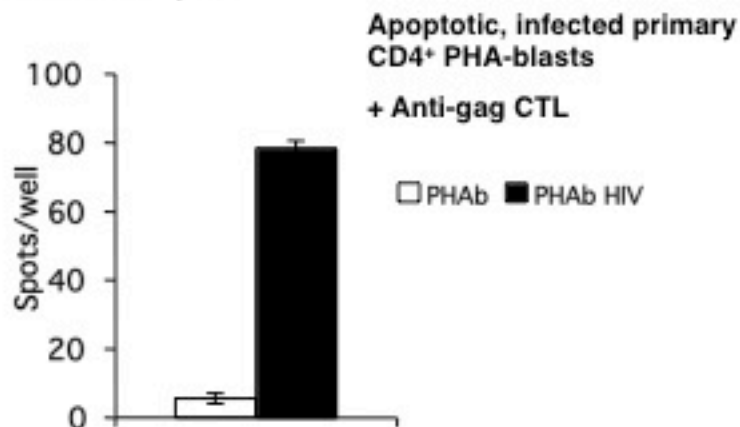


FIG. 1. Presentation of exogenous antigens with MHC class I molecules. (A) Cultures were prepared with RF33.70 T-cell hybrid (anti-Ova + K^b) (5×10^4 cells per well), thioglycolate-elicited peritoneal exudate cells (10^4 cells per well), and soluble Ova (open squares) or Ova-Fe beads (solid squares) in 96-well plates (200 μ l) in duplicate. Cultures were then handled as described. (B) Cultures contained RF33.70 cells (5×10^4 cells per well), soluble Ova (open symbols), or Ova-Fe beads (solid symbols) and, as APCs (5×10^4 cells per well), either EL4 (triangles) or BMA3.1A (squares). Cultures were otherwise prepared and handled as described in A. (C) Cultures contained RF33.70 cells (5×10^4 cells per well), thioglycolate-elicited macrophages (5×10^4 cells per well), and Ova-latex(A). The size of the beads was 0.5 μ m (open circles), 0.75 μ m (open triangles), 2 μ m (open squares), 3 μ m (solid triangles), 6 μ m (solid squares), and 10 μ m (solid circles). Cultures were prepared and handled as described in A. (D) Cultures were prepared with BMA3.1A (5×10^4 cells per well), RF33.70 T-cell hybrid (4×10^4 cells per well), and soluble Ova (open squares), 3- μ m Ova-latex(A) (open circles), or 3- μ m Ova-latex(C) (solid circles). Otherwise, cultures were prepared and handled as described in A.

Présentation croisée: rôle primordial des DC de type myéloïde, mais d'autres cellules peuvent aussi remplir cette fonction, et en particulier les DC plasmacytoïdes



Saquinavir ✕



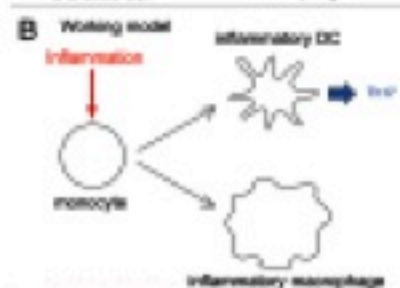
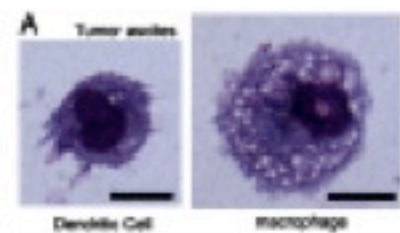
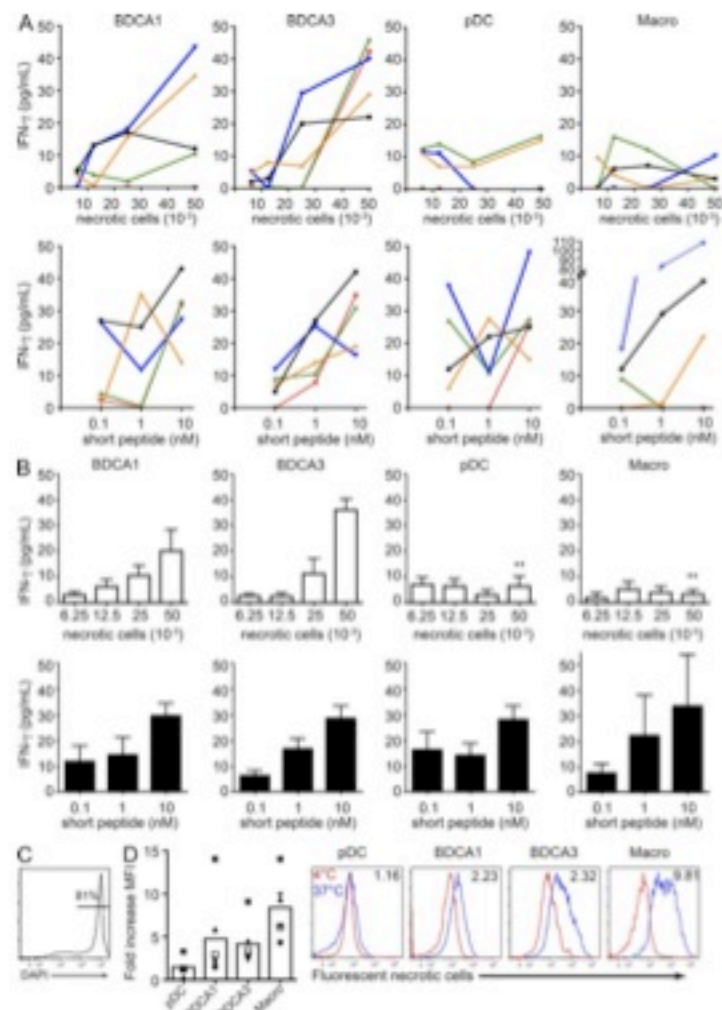
Conséquences:

immunité ou son contraire, la tolérance?

A prendre en compte

- Pour améliorer l'immunité antivirale
- Pour l'adressage des vaccins

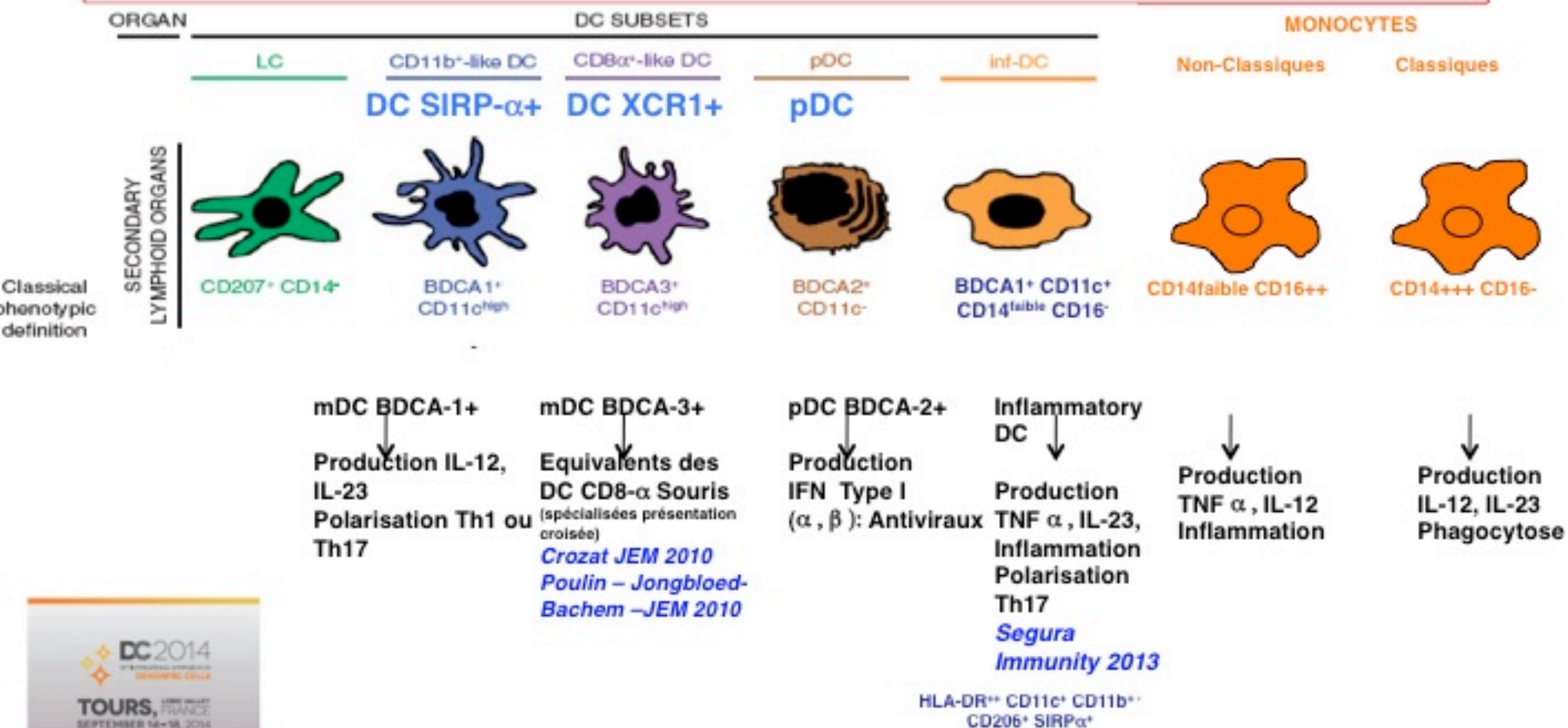
Fonctions comparables de phagocytose et de présentation croisée des différentes populations de DC isolées d'amygdales humaines- ou de fluides inflammatoires



Inflammatory, CD11b⁺CD206⁺ DC cross-present and polarize toward Th17 cells
Segura Immunity 2013, Oncoimmunol 2013

Elodie Segura, Mélanie Durand, and Sebastian Amigorena *JEM 2013*

Cellules dendritiques et monocytes humains: **nouvelle nomenclature**



D'après
Guilliams Dalod Malissen EJI 2010
Kroczeck Front Imm 2014
Nomenclature workshop, DC 2014

Récepteurs des antigènes

P.J. Tacken, C.G. Figdor / *Seminars in Immunology* 23 (2011) 12–20

15

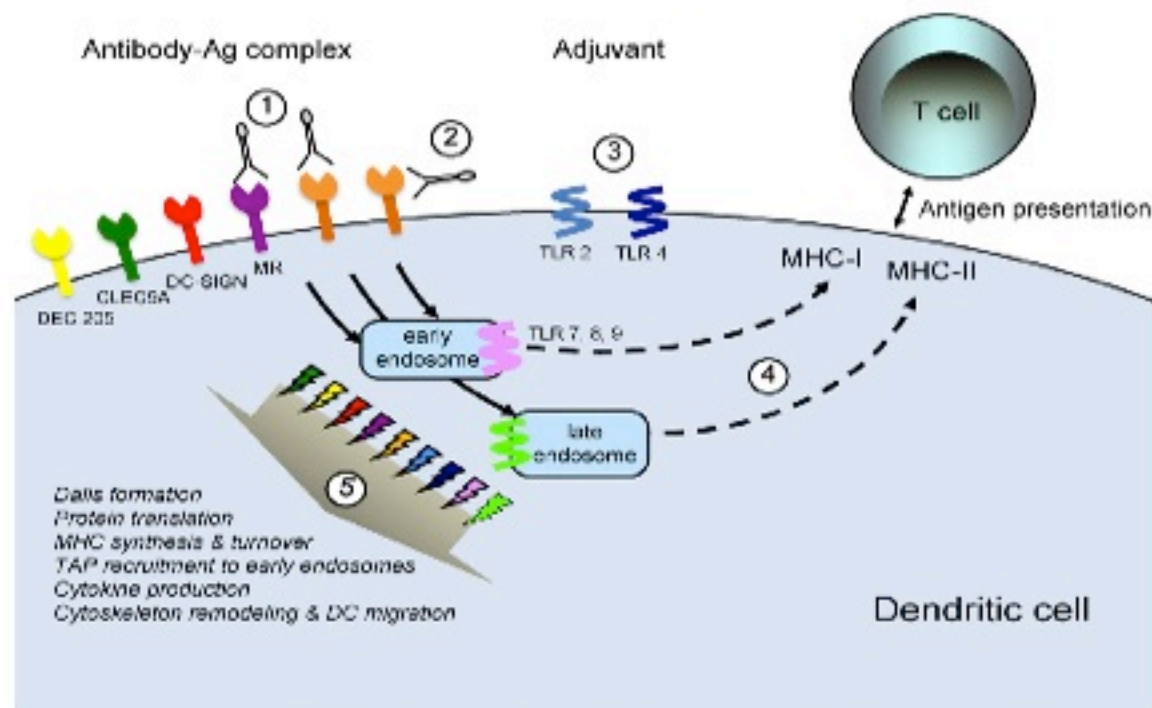


Fig. 2. Choice of receptor, antibody-receptor interactions and TLR triggering. The ultimate T cell response to DC-targeted antigens depends on many factors, including the targeting strategy and the adjuvants used. (1) The receptor that is targeted determines the DC subset that is reached, with its specific antigen presentation characteristics, and the intracellular routing of the antigen. Many CLRs trigger distinct signaling pathways that induce specific cytokines or affect TLR signaling pathways, thereby determining T cell polarization. (2) Targeting antibodies directed against the same specific receptor but recognizing different epitopes may induce distinct responses. First, not all antibodies directed against a signaling CLR actually induce signaling. Second, intracellular routing of a specific CLR, Dectin-1, depends on the ligand it binds. Similarly, distinct antibodies directed against the same receptor may skew receptor routing differently. (3) TLR signaling affects antigen handling by DCs in many ways. It modulates antigen capture, expression and internalization of surface receptors, endogenous protein synthesis and degradation and affects synthesis, degradation or intracellular localization of key molecules involved in antigen loading and presentation, including MHC and TAP. In addition, TLR signaling results in production of cytokines that skew T cell polarization and initiates DC migration towards lymph nodes. (4) The number of MHC-peptide complexes generated will, in part, depend on antigen routing within the cell. MR delivers antigen into an early endosomal compartment specialized in loading MHC-I. Loading of MHC-II occurs in late endosomal/lysosomal compartments. (5) All combined signals from CLR and TLR are integrated and together modulate the quantity and quality of DC-T cell interactions by regulating numerous DC activities.

Récepteurs de l'immunité innée

Table 1. The major classes of activating and inhibitory I2R2

Activating or ITAM-signaling I2R2		Inhibitory or ITIM-bearing I2R2	
Receptors class	Typical known ligands (receptors)	Receptors class	Typical known ligands (receptors)
TLR	Extracellular bacteria molecules Endosomal nucleic acids		
NLR	Cytoplasmic microbial molecules		
RLR	Cytoplasmic nucleic acids (RIG-I, MDA5)	RLR	Cytoplasmic nucleic acids (LGP2)
CLR	Extracellular fungi-associated moieties (Dectin-1) MCMV-encoded molecules on infected cells (mouse Ly49H-IP) Stress-induced molecules (NKG2D)	CLR	MHC-I molecules (mouse Ly49A, C, E, F, G, I)
Other lectins	Sialic acid (Siglec)	Other lectins	Sialic acid (Siglec)
IgSFR	MHC class I molecules (KIR, LILRA) Microbial molecules Virus-encoded molecules on infected cells (NCRs)	IgSFR	MHC class I molecules (KIR, LILRB)

CLR, C-type lectin (Clec) domain-containing receptor; IgSFR, immunoglobulin superfamily receptors; KIR, killer cell immunoglobulin-like receptor; LILRA, leukocyte immunoglobulin-like receptor A; MCMV, mouse cytomegalovirus; MDA5, melanoma differentiation-associated gene 5; MHC, major histocompatibility complex; NCR, natural cytotoxicity receptor; NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor; RIG-I, retinoic acid-inducible gene 1; RLR, RIG-I-like receptor; TLR, Toll-like receptor; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif.

Activating I2R2 detect foreign ligands of microbial origins or stressed-induced self-ligands. Inhibitory I2R2 detect self-ligands that are generally constitutively expressed on cells. This list of I2R2 is not meant to be exhaustive but only to illustrate the diversity in the chemical nature, the ligand specificity, and the functions of I2R2.

L'effet adjuvant du CpG contre les mélanomes s'exerce via TLR9 sur les pDC

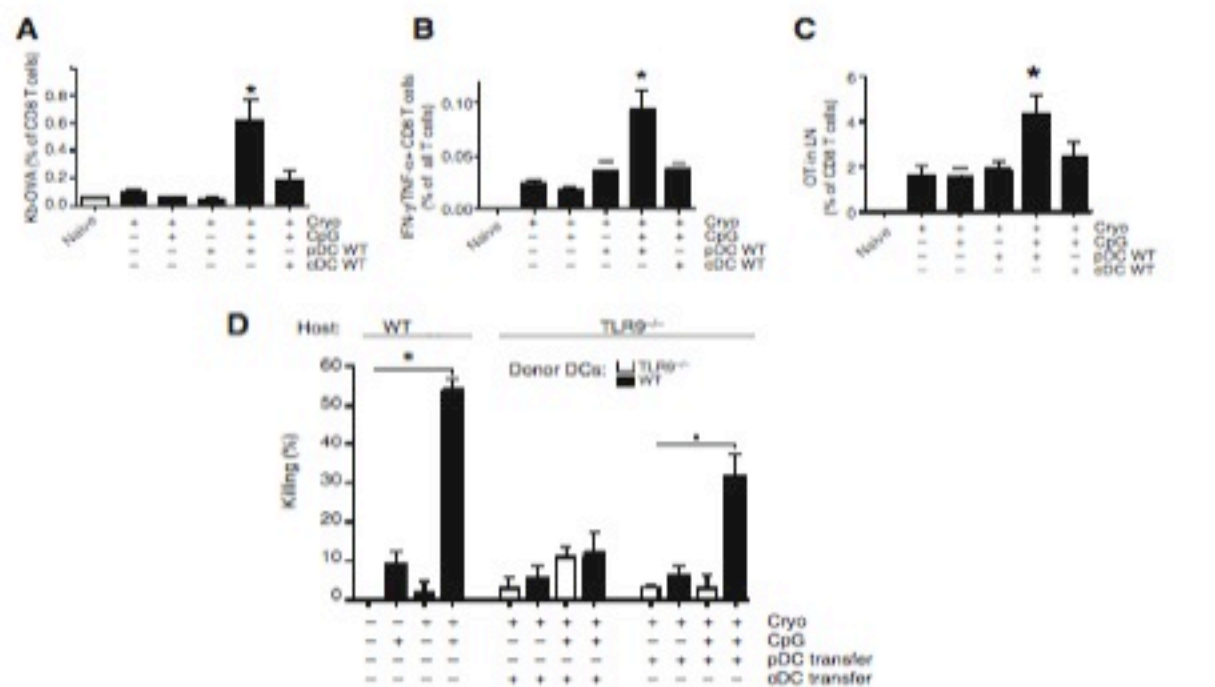
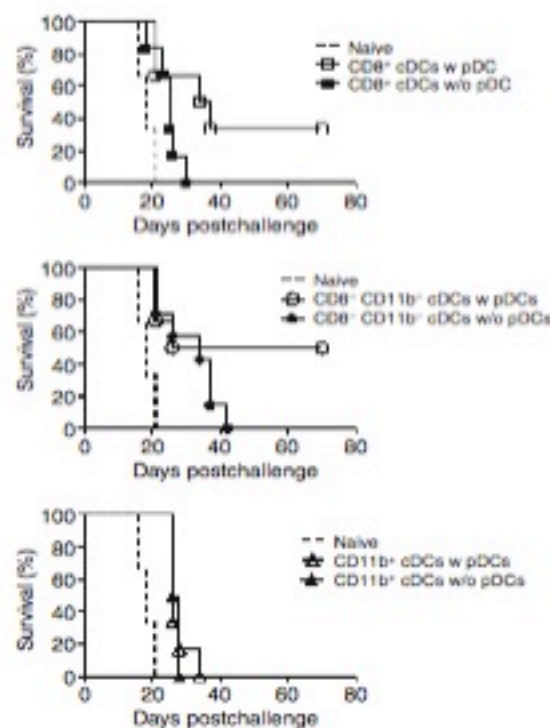


Figure 5. Selective expression of TLR9 in pDCs suffices to benefit from CpG as an adjuvant. B16OVA tumors (7–9 mm in diameter) in TLR9-deficient mice were subjected to cryoablation with or without CpG. Indicated groups subcutaneously received WT, FLT3-L–grown bone marrow–derived pDCs just after ablation. The percentages of Kb-OVA–expressing CD8 T cells in blood and IFN- γ /TNF- α –producing CD8 T cells in the draining lymph node are shown in (A) and (B), respectively. C, alternatively, CD8⁺ OT-I cells were transferred intravenously after ablation and the accumulation was analyzed in the draining lymph node of the TLR9-deficient mice 3 to 4 days later. D, at day 10 after ablation, mice received control and SIINFEKL–pulsed and CFSE–labeled target cells and the killing capacity was determined 18 hours after injection. Bar graphs show mean values $\pm$ SEM of 4 to 6 mice. A–C, *, significantly different from all other groups, $P < 0.05$.

Adjuvants: stimulation des fonctions de présentation de l'antigène des DC

Cellules dendritiques et polarisation du système immunitaire

Ontogénie et nomenclature des DC, fonctions des différentes populations

Intégration de signaux internes et externes: signaux de danger, antigènes

Récepteurs des antigènes

Récepteurs des signaux de danger

Vaccination : adjuvants

Migration-Compartmentalisation

Présentation de l'antigène aux lymphocytes T (ILT, B)

Signal 1: MHC-peptide

Signal 2: costimulation

Signal 3: Polarisation

Immunothérapie des cancers

Migration des DC- Compartimentalisation

H. Ueno et al. / *Seminars in Immunology* 23 (2011) 21–27

23

Chimiokines
et leurs
récepteurs

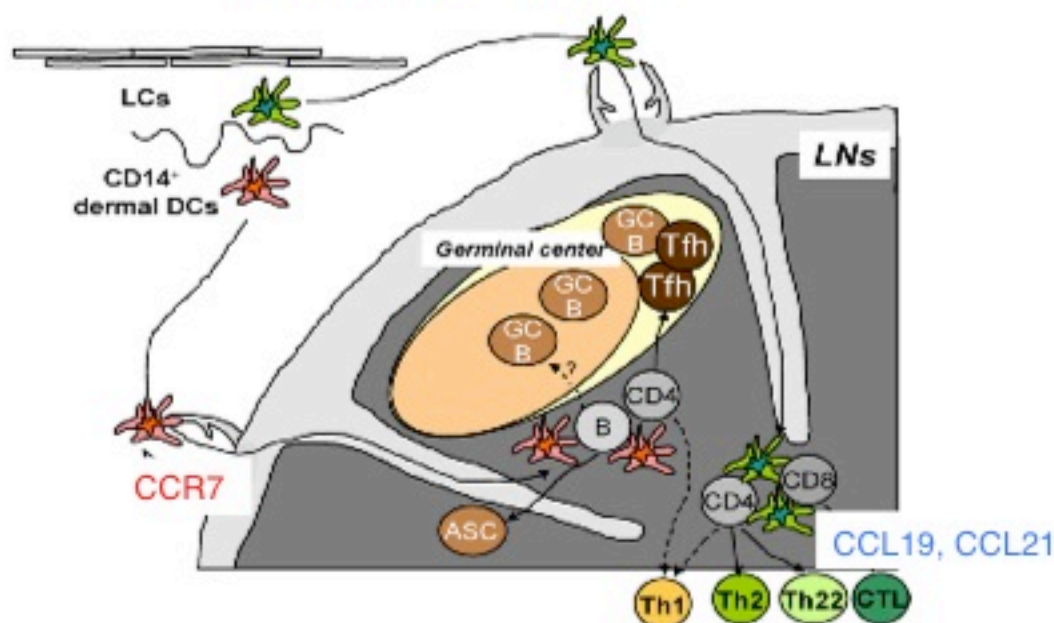
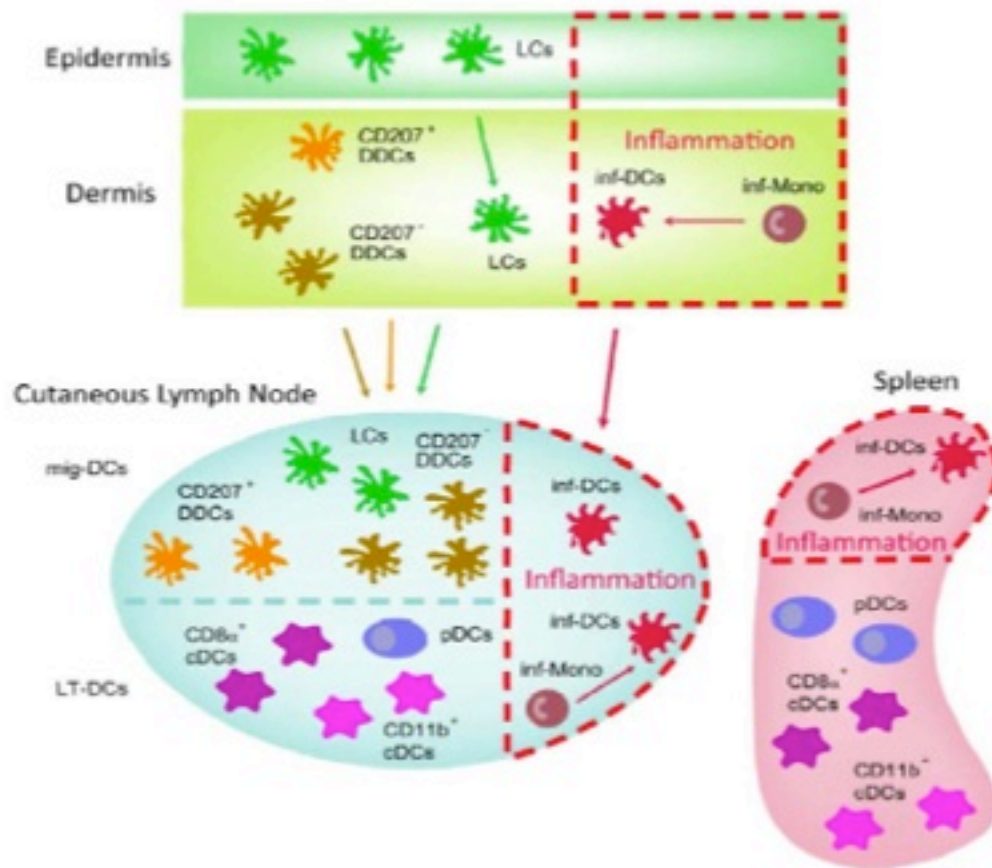


Fig. 1. Induction of distinct T cell responses by human cutaneous DC subsets. LCs are efficient at inducing high avidity-cytotoxic CD8⁺ T cell and Th2 and Th22 responses. In contrast, CD14⁺ dermal DCs are efficient at inducing antibody-secreting cells (ASC) and T follicular helper (Tfh) cells. Mouse studies demonstrate that activated dermal DCs migrate into the outer paracortex, just beneath the B cell follicles, whereas LCs migrate into the T cell rich inner paracortex [111]. These observations suggest that humoral immunity is preferentially regulated by CD14⁺ dermal DCs, while cellular immunity is preferentially regulated by LCs. GC B: germinal center B cells.

D'après *Banchereau Semin Immunol* 2011

Cellules dendritiques murines



Crozat Imm Rev 2010

Cellules dendritiques et polarisation du système immunitaire

Ontogénie et nomenclature des DC, fonctions des différentes populations

Intégration de signaux internes et externes: signaux de danger, antigènes

Récepteurs des antigènes

Récepteurs des signaux de danger

Vaccination : adjuvants

Migration-Compartimentalisation

Présentation de l'antigène aux lymphocytes T (ILT, B)

Signal 1: MHC-peptide

Signal 2: costimulation

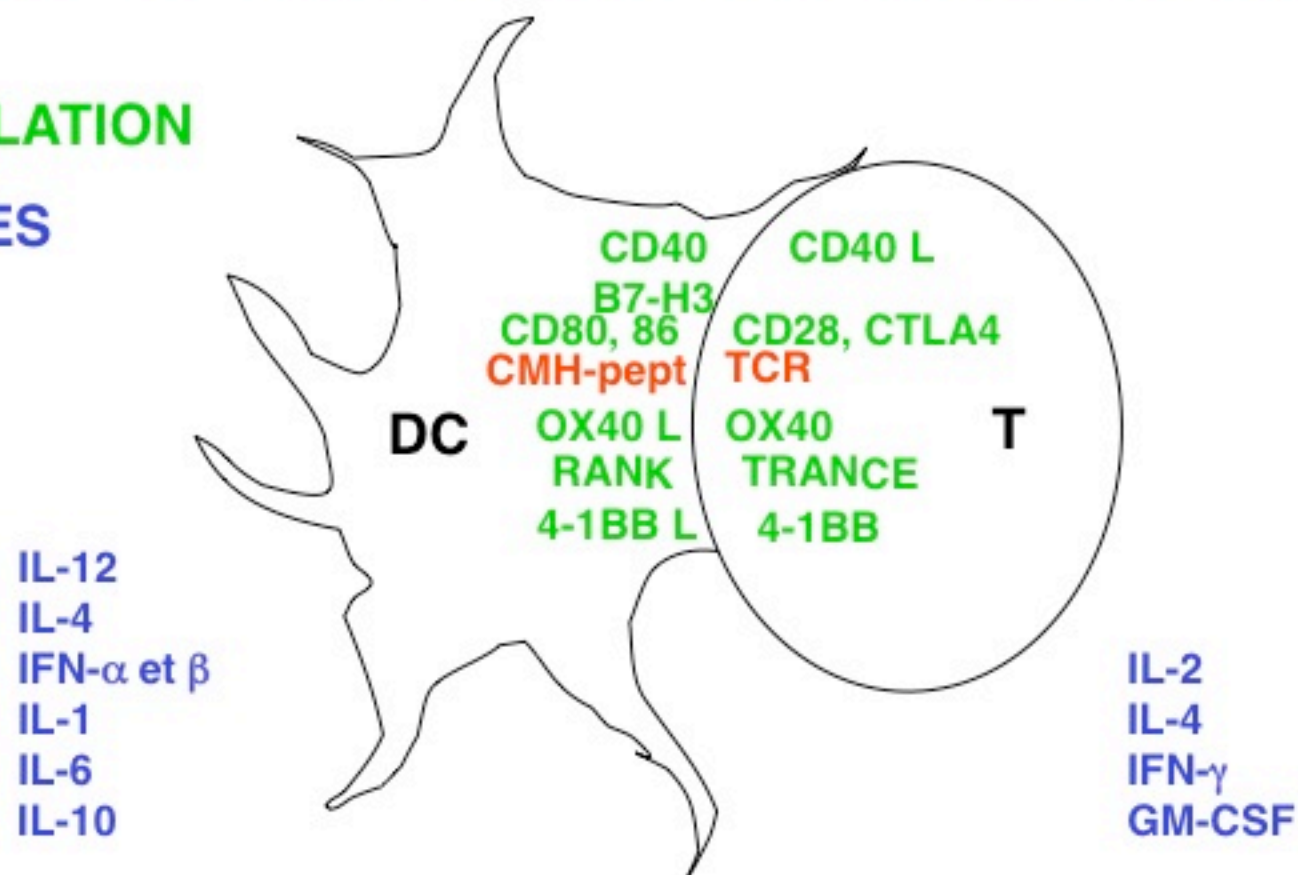
Signal 3: Polarisation

Immunothérapie des cancers

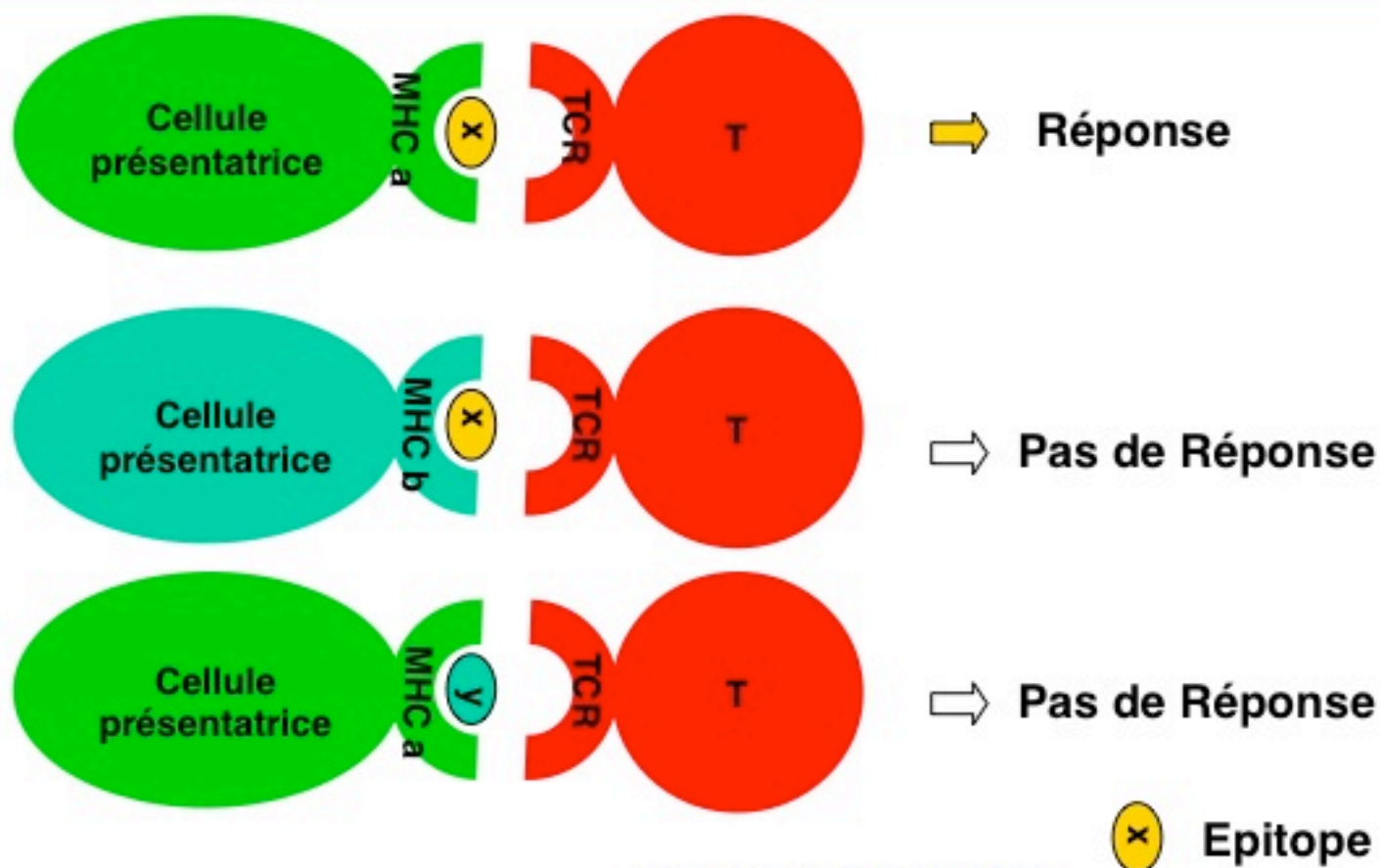
SIGNAL 1: Reconnaissance par le récepteur T du complexe MHC-peptide

COSTIMULATION

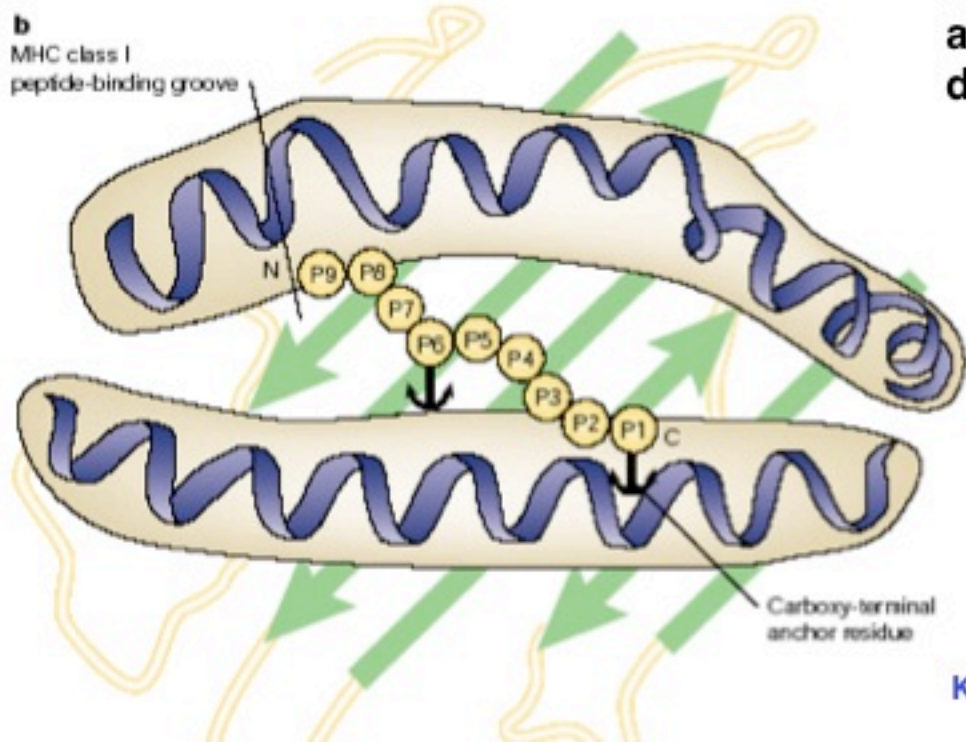
CYTOKINES



SIGNAL 1: Restriction de la réponse immune

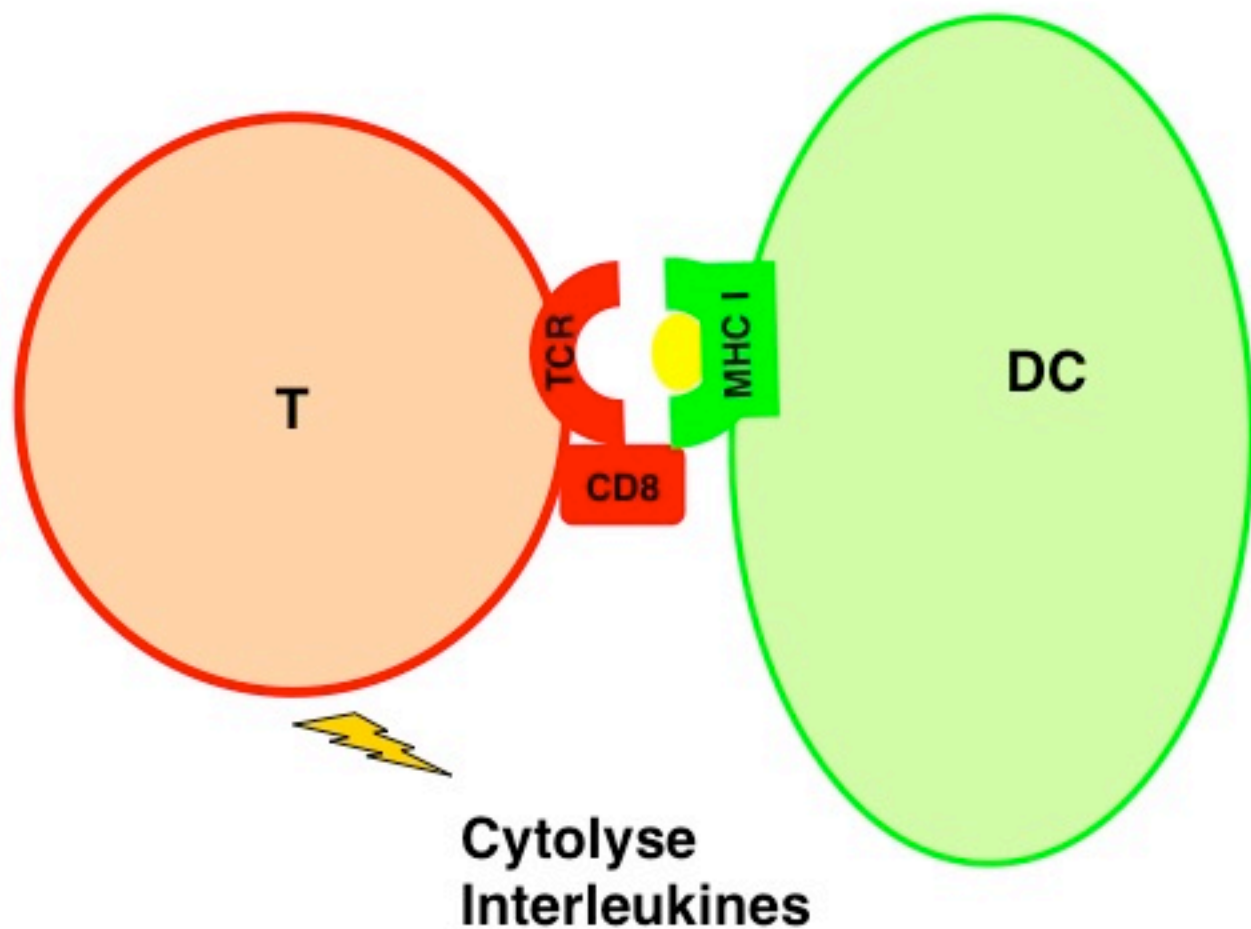


Association épitope-molécule d'histocompatibilité de classe I

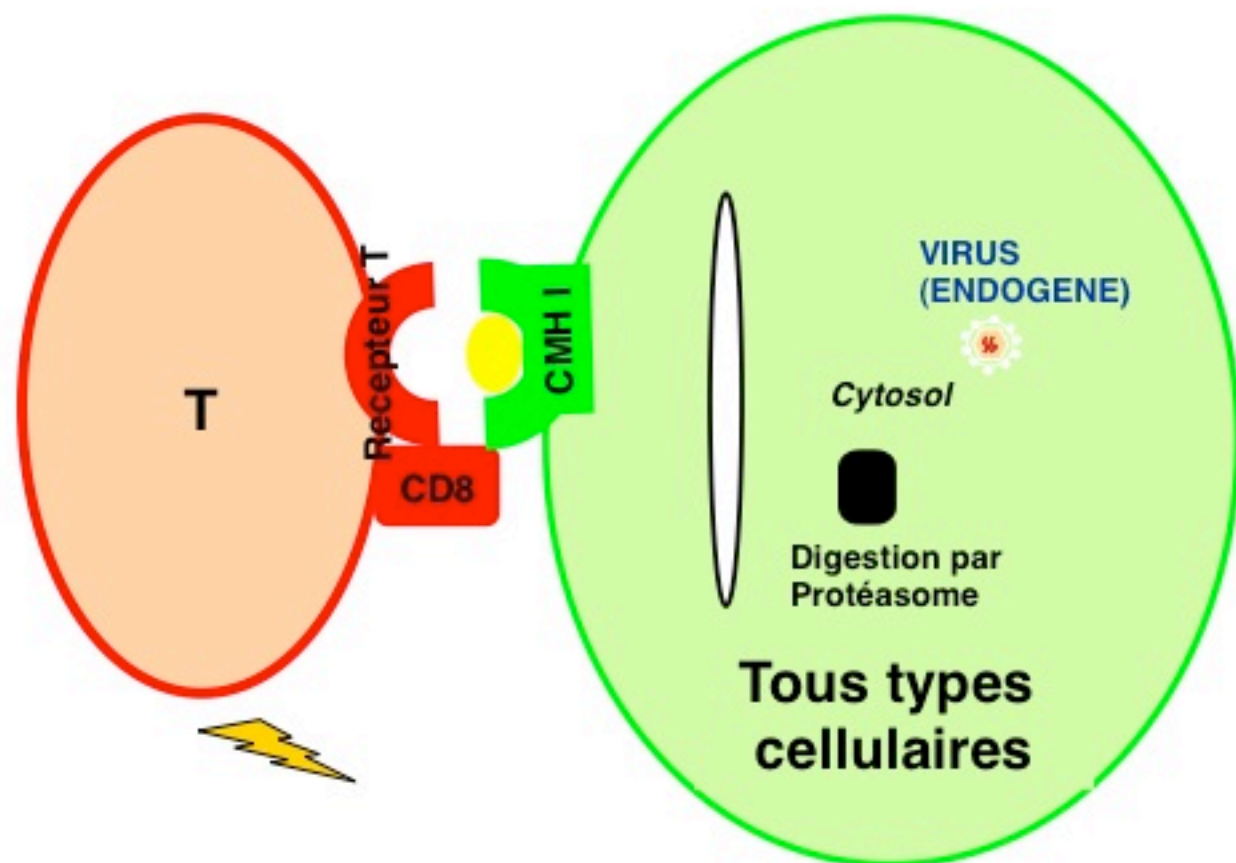


Les vaccins doivent aboutir à la production des épitopes

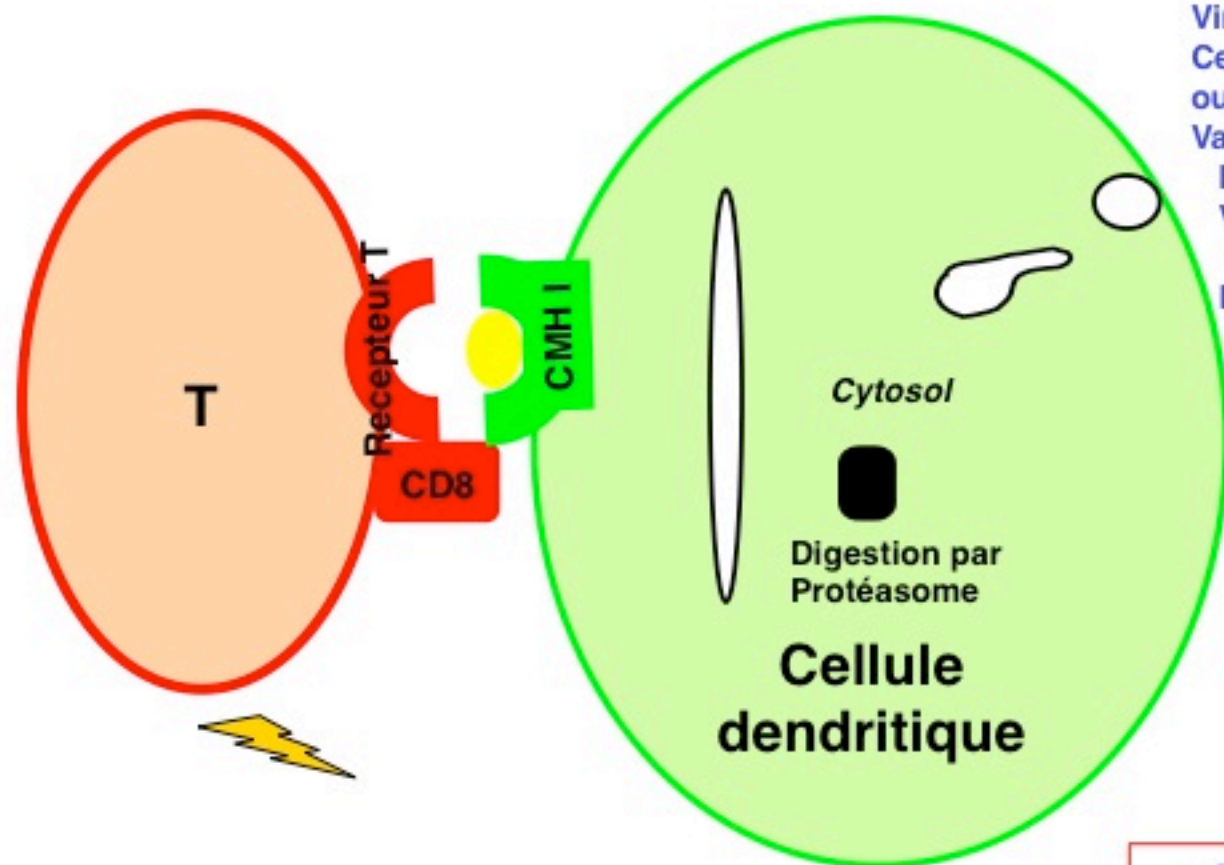
Lymphocytes T CD8+ classe I - restreints:
Effecteurs majeurs des réponses immunes anti-virales et tumorales



**Présentation directe:
Un mode de présentation des virus vivants**



Présentation croisée:
Un mode de présentation des virus et vaccins inactivés, et non vivants
spécialité des cellules dendritiques myéloïdes?



PROTEINES EXOGENES :

Virus défectifs

Cellules infectées apoptotiques

ou vivantes (Marañón PNAS 2007;101:6092)

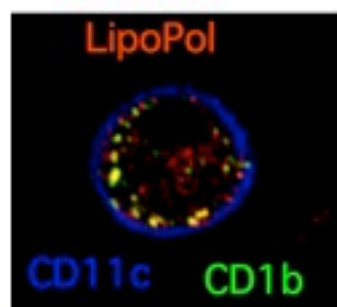
Vaccins non vivants

Inactivés, Protéines

Vecteurs qui ne se répliquent pas
(ex: MVA, Adenovirus)

Lipopeptides

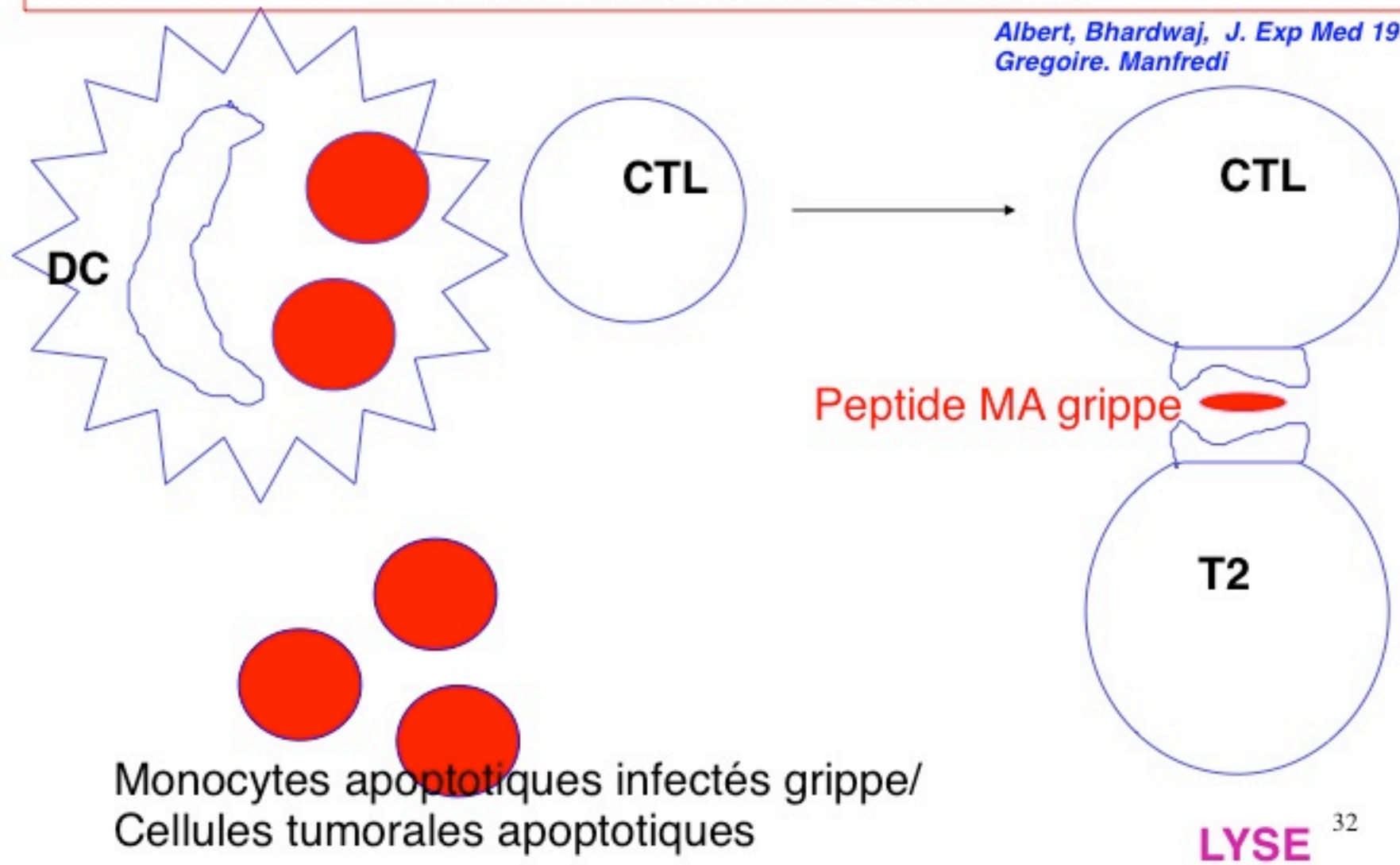
(Launay... Guillet PLOSONe 2007)



Cross-presentation: DC
myeloides seules?

**Les DC acquièrent l'antigène de cellules apoptotiques
et induisent des CTL Classe I-restreints**

*Albert, Bhardwaj, J. Exp Med 1998
Gregoire. Manfredi*

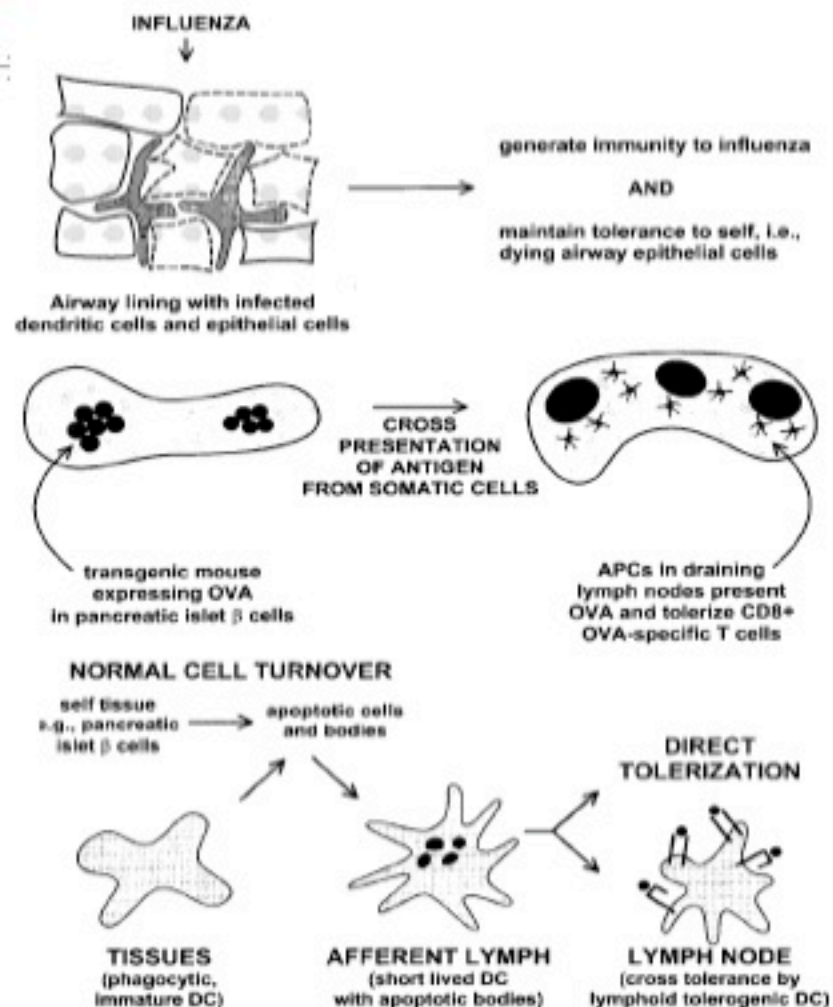


Immunité ou tolérance?

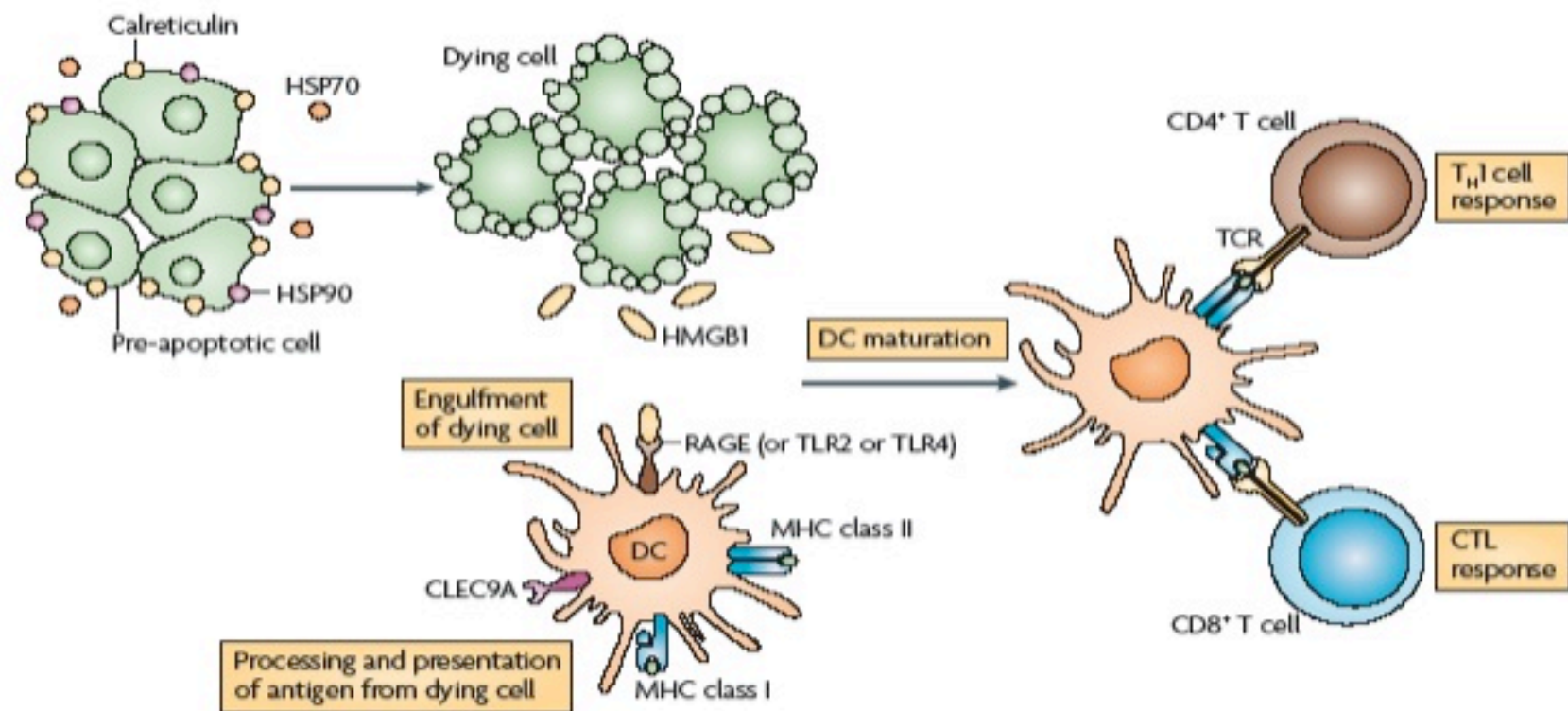
The Induction of Tolerance by Dendritic Cells That Have Captured Apoptotic Cells

By Ralph M. Steinman,[§] Shannon Turley,[†] Ira Mellman,[‡]
and Kayo Inaba[§]

Steinman J Exp Med 2000;191:411

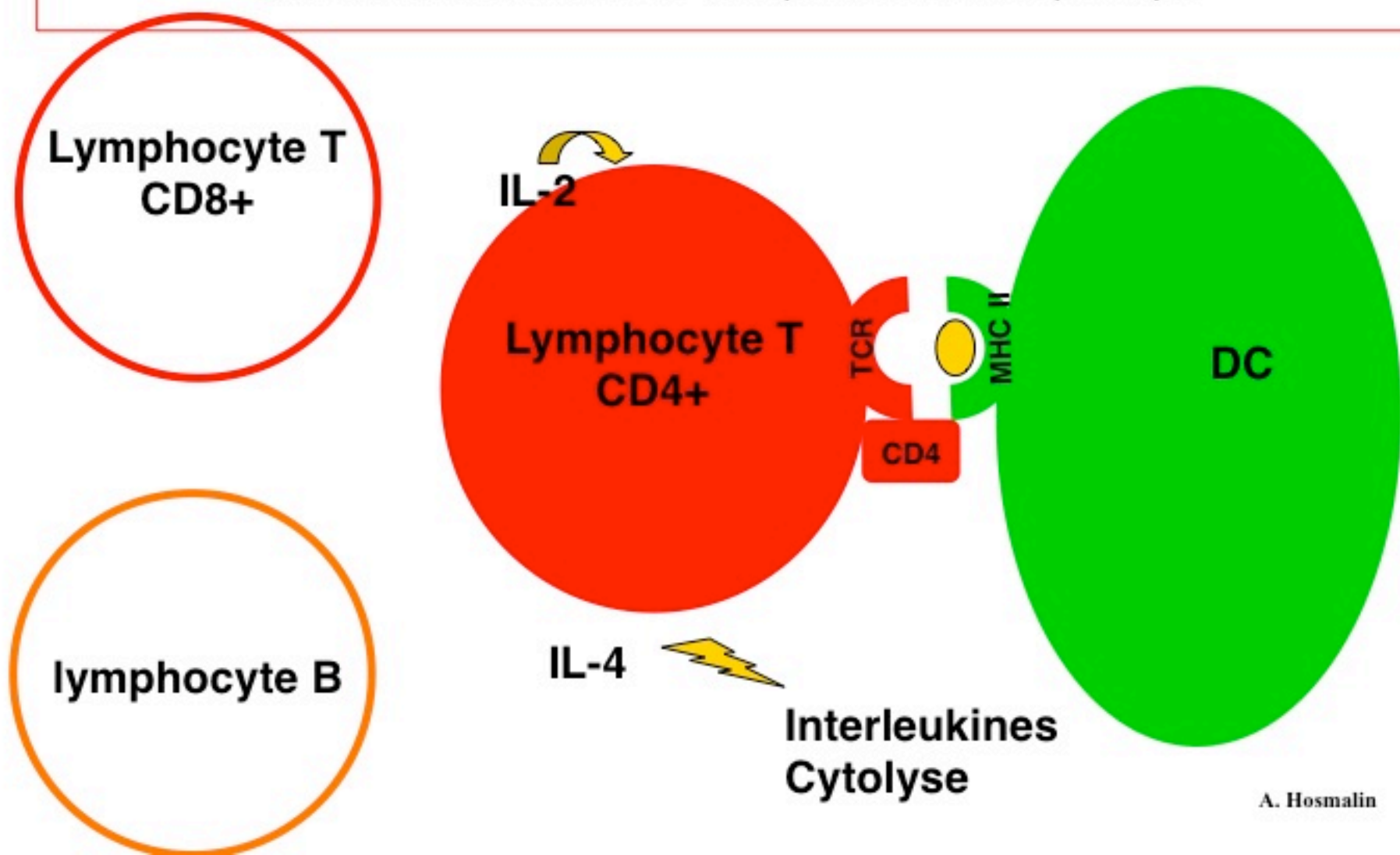


Mort cellulaire immunogène

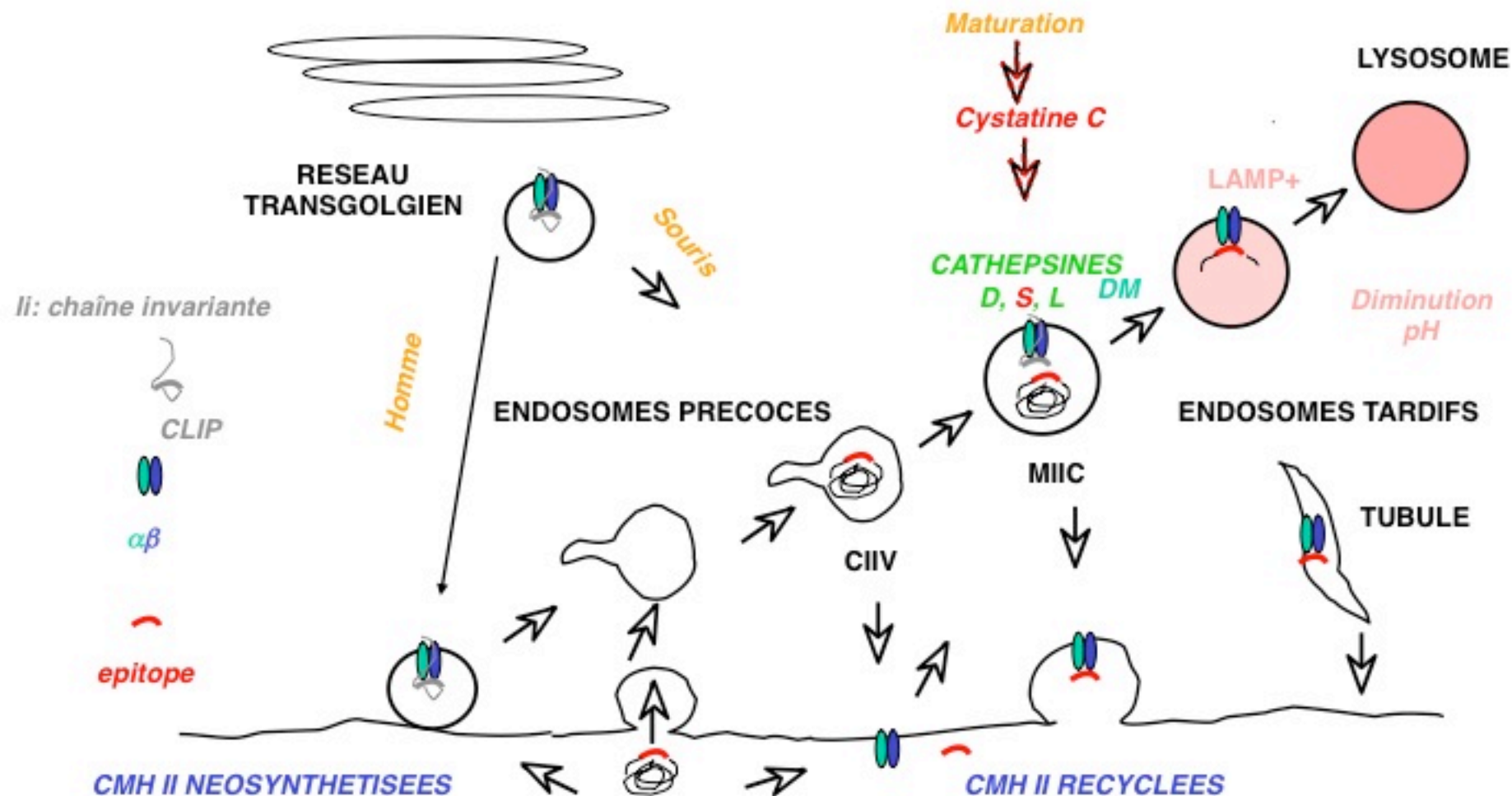


Green, Zitvogel, Kroemer Nat Rev Imm 2009;9:353

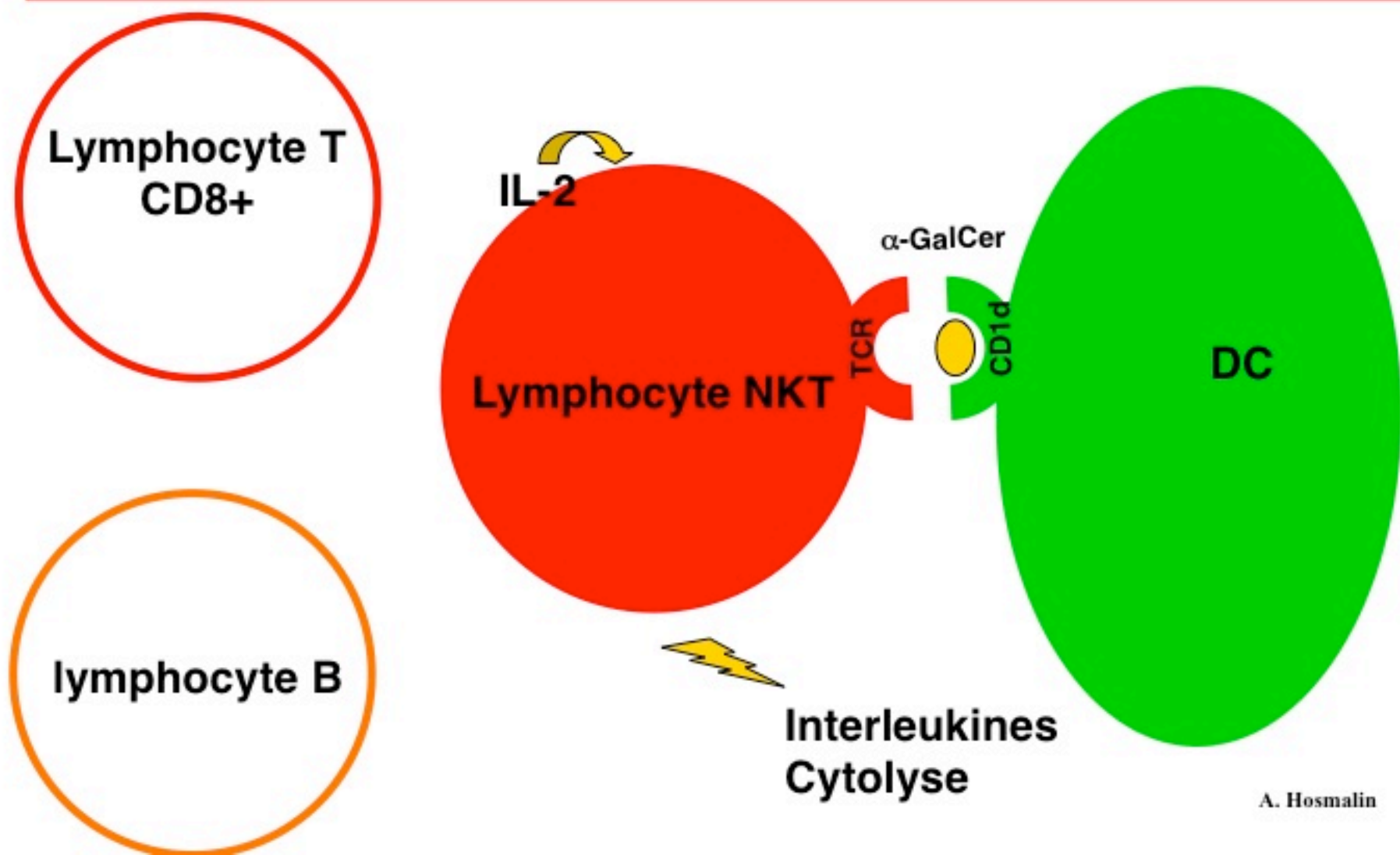
Lymphocytes T CD4+ Classe II-restreints:
Auxiliaires et effecteurs de la réponse immune spécifique



VOIES DE PRESENTATION CLASSE II-RESTREINTES

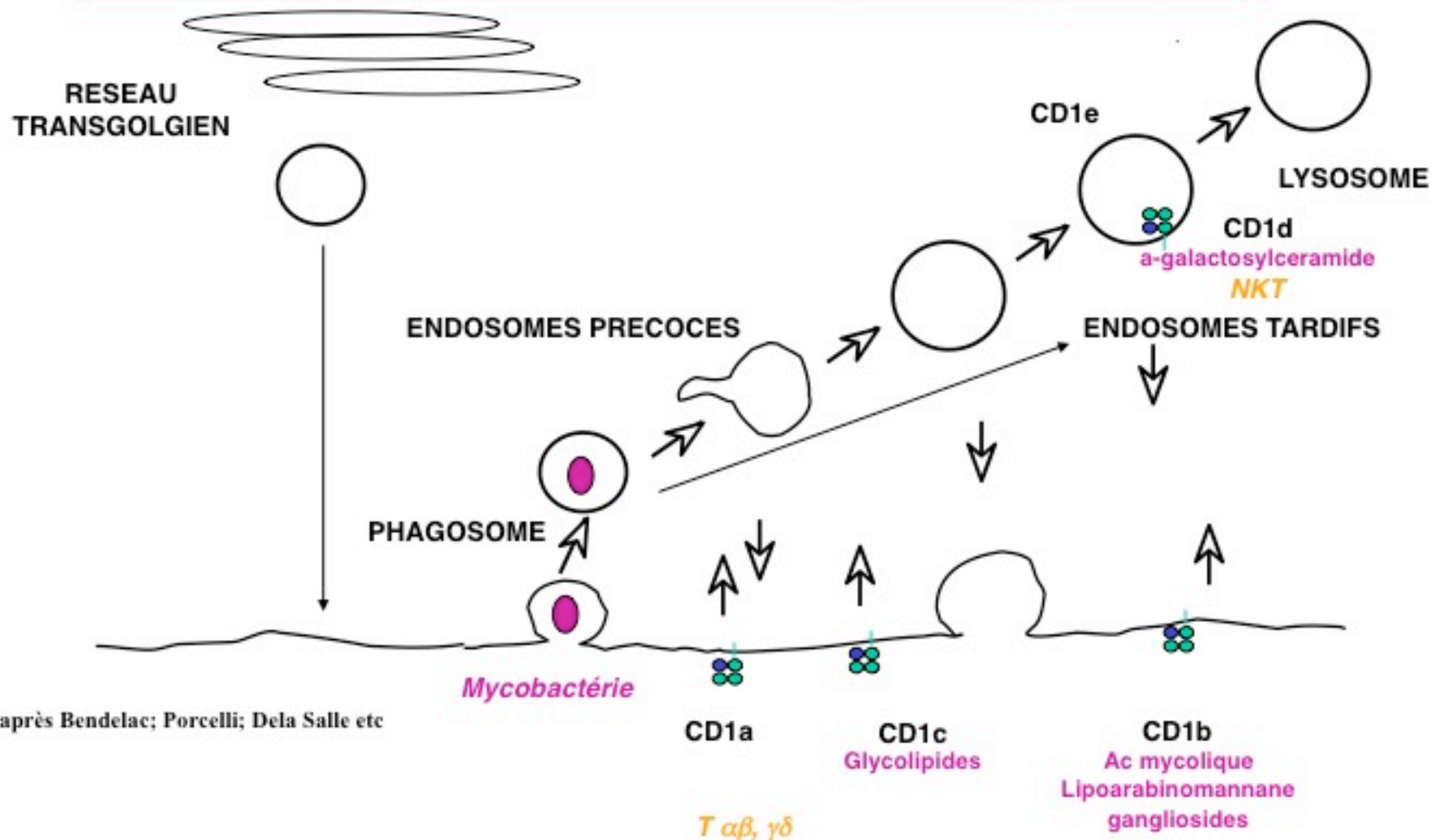


Lymphocytes NKT CD1d-restraints:
Effecteurs de la réponse immune spécifique



VOIES DE PRESENTATION CD1 -RESTREINTES

Différents compartiments, différents lipides et glycolipides



D'après Bendelac; Porcelli; Dela Salle etc

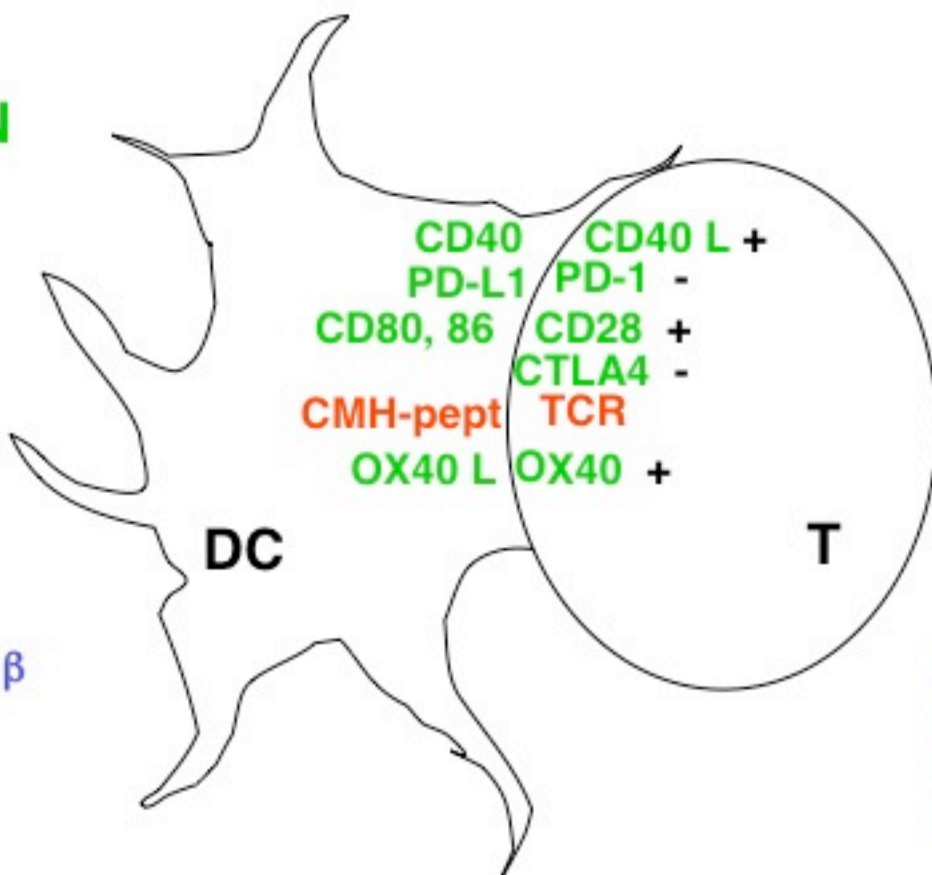
SIGNAL 2: Costimulation

COSTIMULATION

+ ou -

CYTOKINES

IL-12
IL-4
IFN- α et β
IL-1
IL-6
IL-10



IL-2
IL-4
IFN- γ
GM-CSF

DC: License to kill

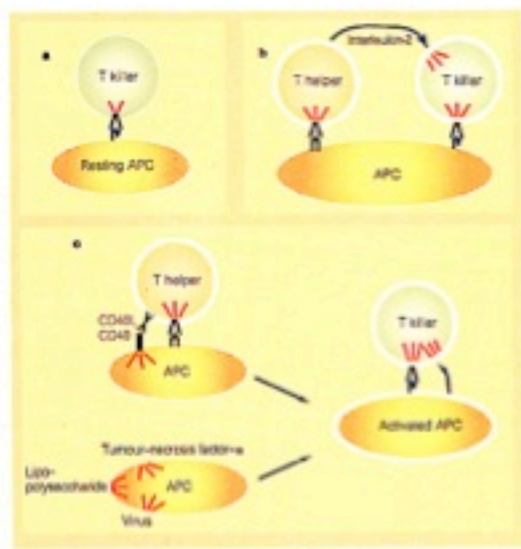
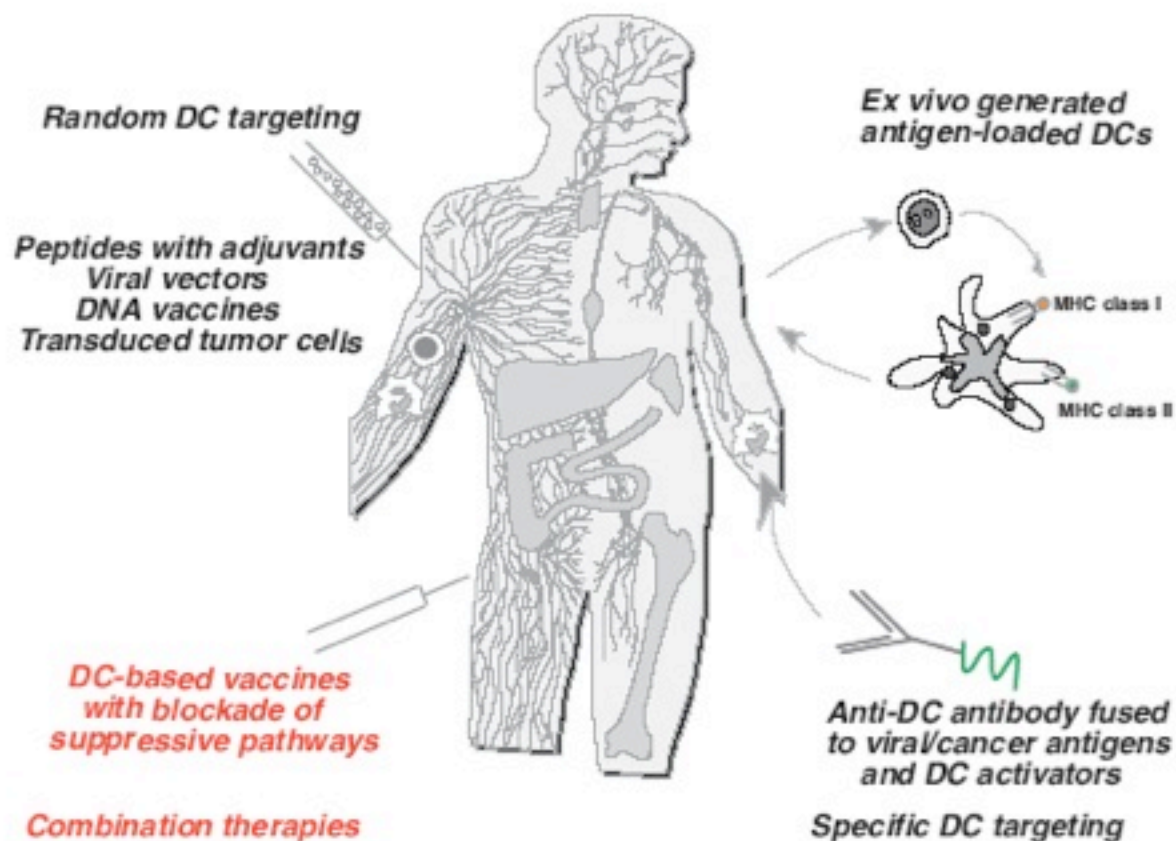


Figure 1 Antigen-presenting cells (APCs) need a licence to help T-killer cells. a, T-killer precursors recognize antigen on resting APCs, but do not receive enough signal to be activated. b, According to the traditional model, T helpers and T killers recognize antigen on the same APC. The helper is activated and produces interleukin-2 which contributes to activation of the killer. c, In the new model, supported by the experiments of Ridge *et al.*¹, Bennett *et al.*² and Schoenberger *et al.*³, the APCs are licensed to activate T-killer cells by T helpers or by other stimuli.

Ridge, Matzinger p 474; Bennett, Heath, p.478; Schoenberger, Melief, p.480;
Commentaire: Lanzavecchia p. 413
Nature 1998, 393

Révolution: blocage de la costimulation négative



Anti-CTLA-4
Anti-PDL-1

Sharpe Immunity 2014
AI Cancer Immunol Immunotherap 2015

Banchereau Curr Op Immuno 2010

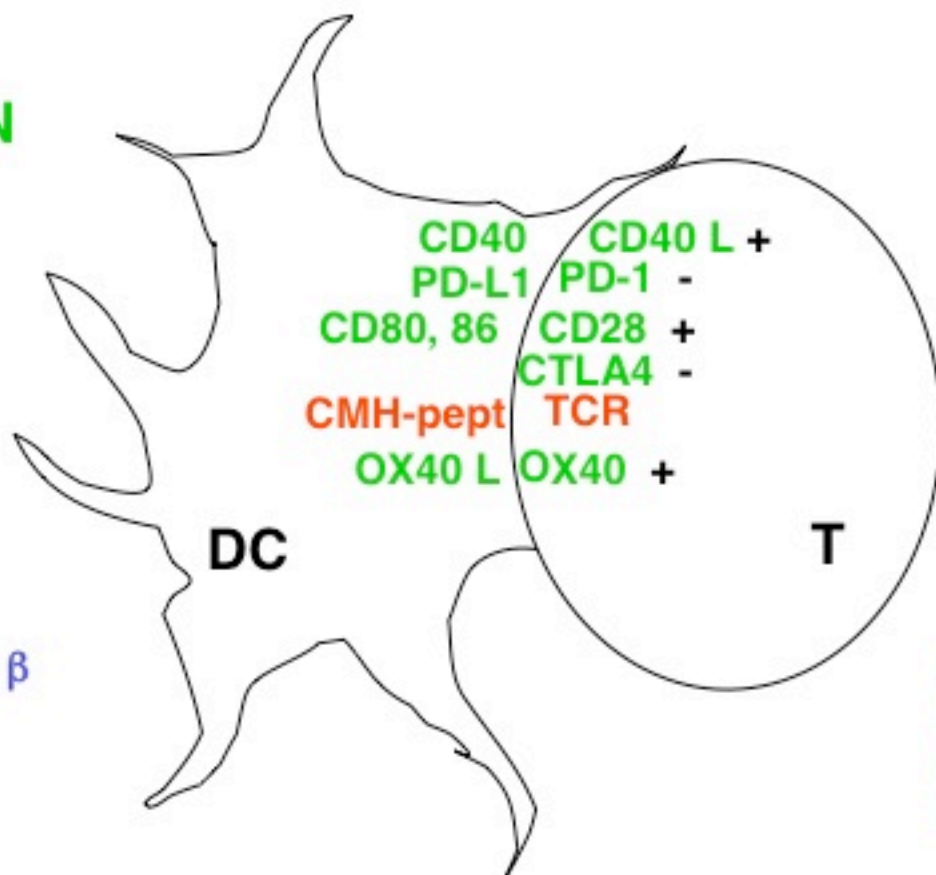
SIGNAL 3: Cytokines

COSTIMULATION

+ ou -

CYTOKINES

IL-12
IL-4
IFN- α et β
IL-1
IL-6
IL-10



IL-2
IL-4
IFN- γ
GM-CSF

SIGNAL 3:

Cytokines et facteurs de transcription dirigeant la polarisation des DC

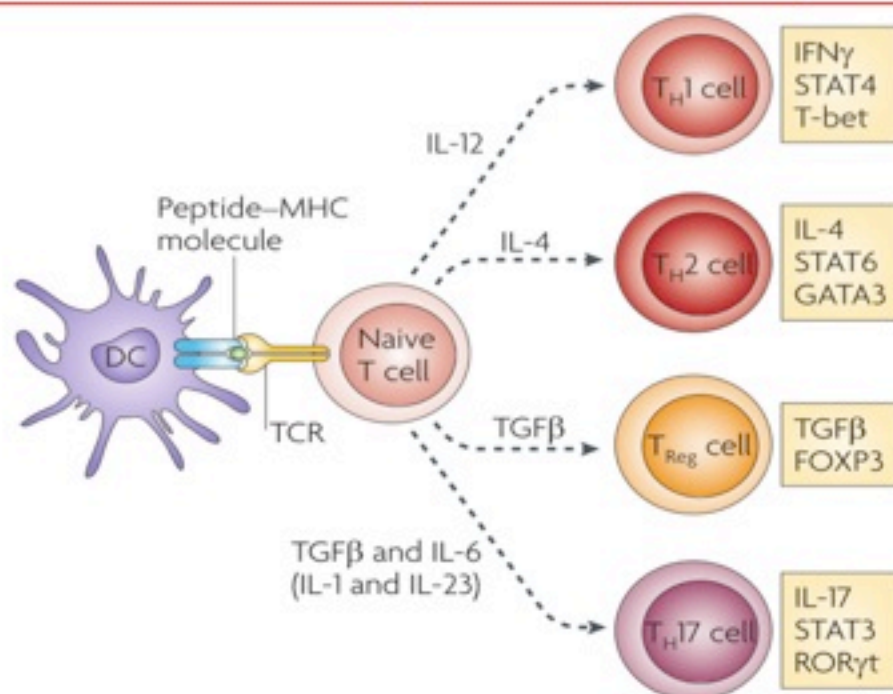
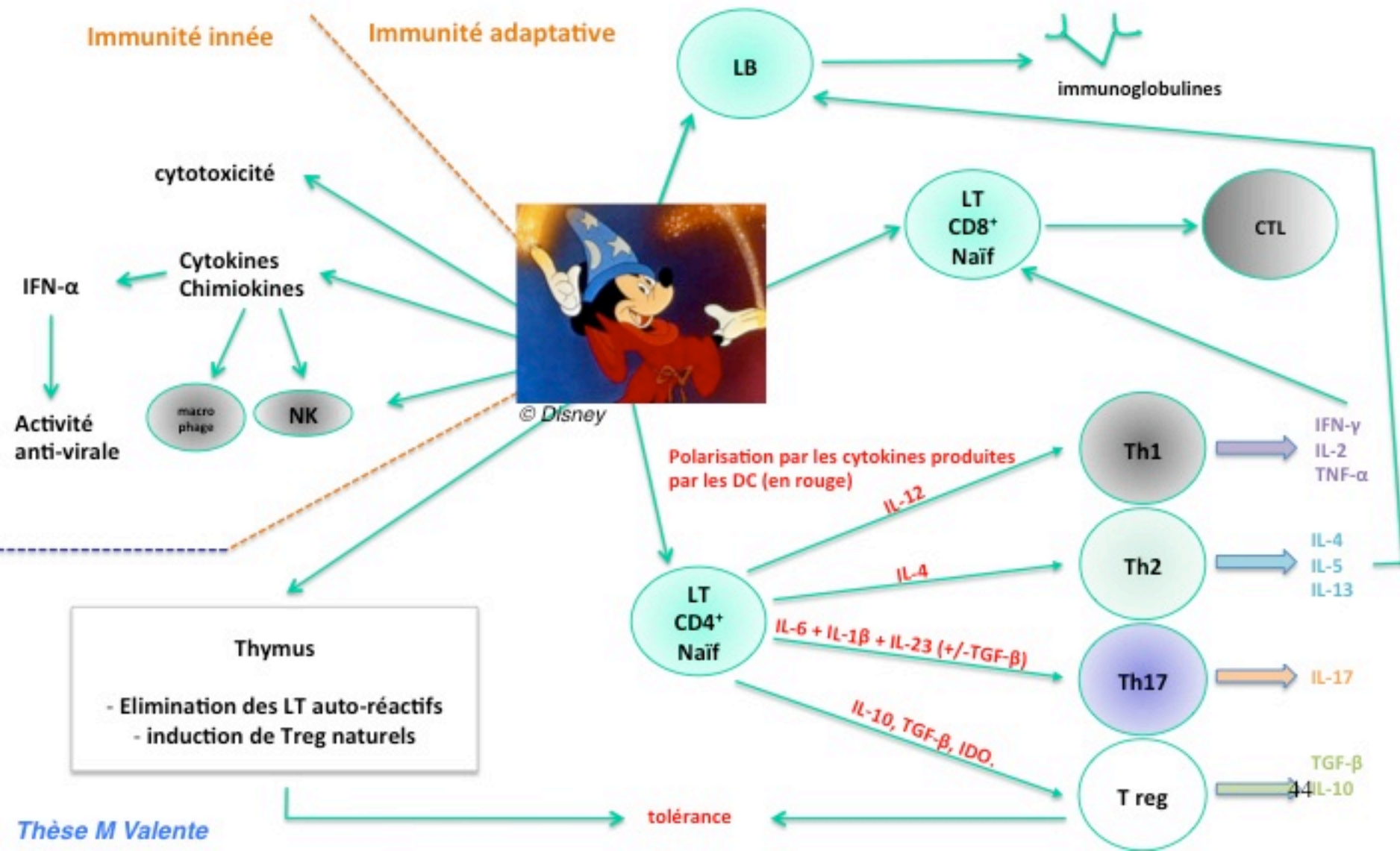


Figure 2 : Voies de différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs. A partir d'un même précurseur de lymphocyte T CD4⁺, différents types de lymphocytes T auxiliaires peuvent être générés selon le contexte cytokinique dominant. L'IL-12 induit des lymphocytes Th1 qui favorisent l'activité des lymphocytes T CD8⁺. L'IL-4 induit des Th2 qui favorisent l'activité des lymphocytes B. L'IL-6 combinée au TGF β induit des Th17. Le TGF β seul induit des Tregs capables d'inhiber l'activité des lymphocytes T effecteurs. D'après Zou W, Restifo NP, *Nature Reviews Immunology* 2010.

Les cellules dendritiques polarisent la réponse immunitaire



Soi et non-soi?



**JE SUIS
CHARLIE**

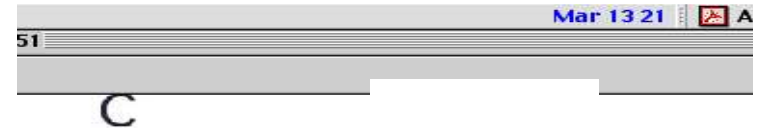
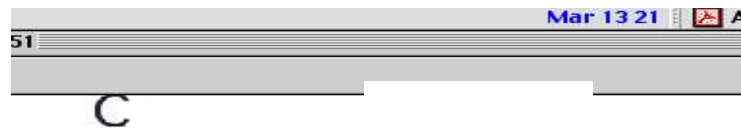


La Société Française d'Immunologie défend la liberté d'expression, la connaissance, la vérité, l'intelligence, la tolérance et l'ouverture internationale, vers lesquels elle tend tous les jours dans ses activités de recherche fondamentale et clinique, d'enseignement et de pratique médicale



Pourquoi des anticorps ? Pour quoi des anticorps ? Pourquoi des anti-corps ?

Marc Daëron, MD, PhD
Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy
& Institut Pasteur, Paris
daeron@pasteur.fr



1880 **Louis Pasteur**: Active immunization of hens against cholera

1888 **Charles Richet**: Protective immunity can be transferred by serum

1901 **Emile von Behring** awarded the first Nobel Prize in Medicine or Physiology
« for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths »



1902 **Charles Richet & Paul Portier**: Anaphylaxis

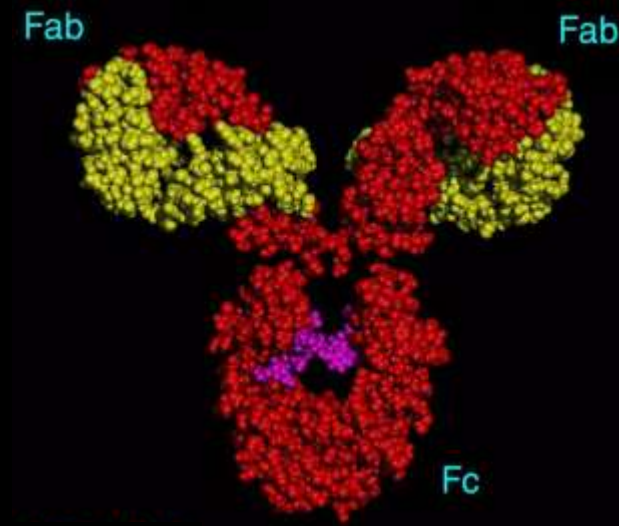
1907 **Charles Richet**: Anaphylaxis can be transferred by serum

1913 **Charles Richet** awarded the Nobel Prize in Medicine or Physiology

« for his work on anaphylaxis ». It is as if a poison had been produced which reacts upon the nervous system and is different from the antigen itself Charles Richet, *Nobel Lecture*

Antibodies

The main effector molecules of adaptive immune responses



For the best For the worst

Protect against pathogenic microbes

Account for the efficacy of vaccines

Increasingly used for passive immunotherapy

Responsible for allergies

Responsible for autoimmune diseases

Responsible for inflammatory reactions

Ag1 Ag2 Ag3 Ag4 Ag5

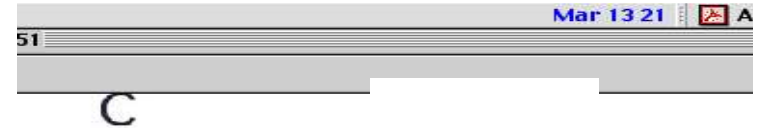
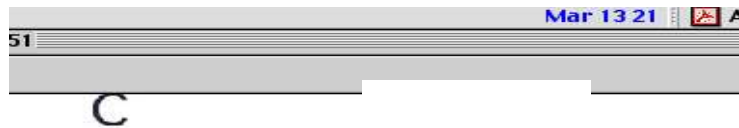


Ab1 Ab2 Ab3 Ab4 Ab5



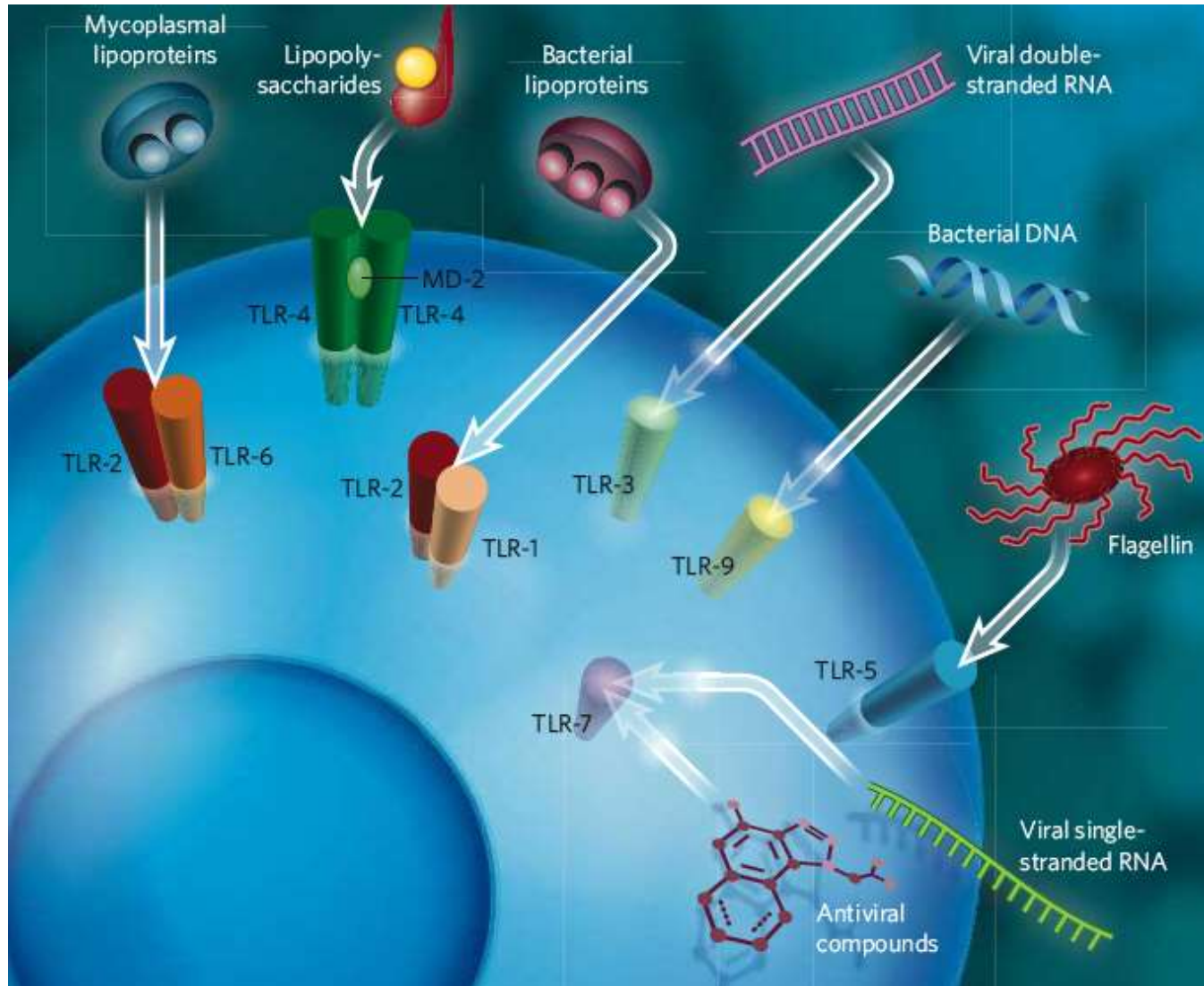
Pourquoi des anticorps ?

1. Les anticorps enrôlent les cellules de l'immunité innée dans l'immunité adaptative



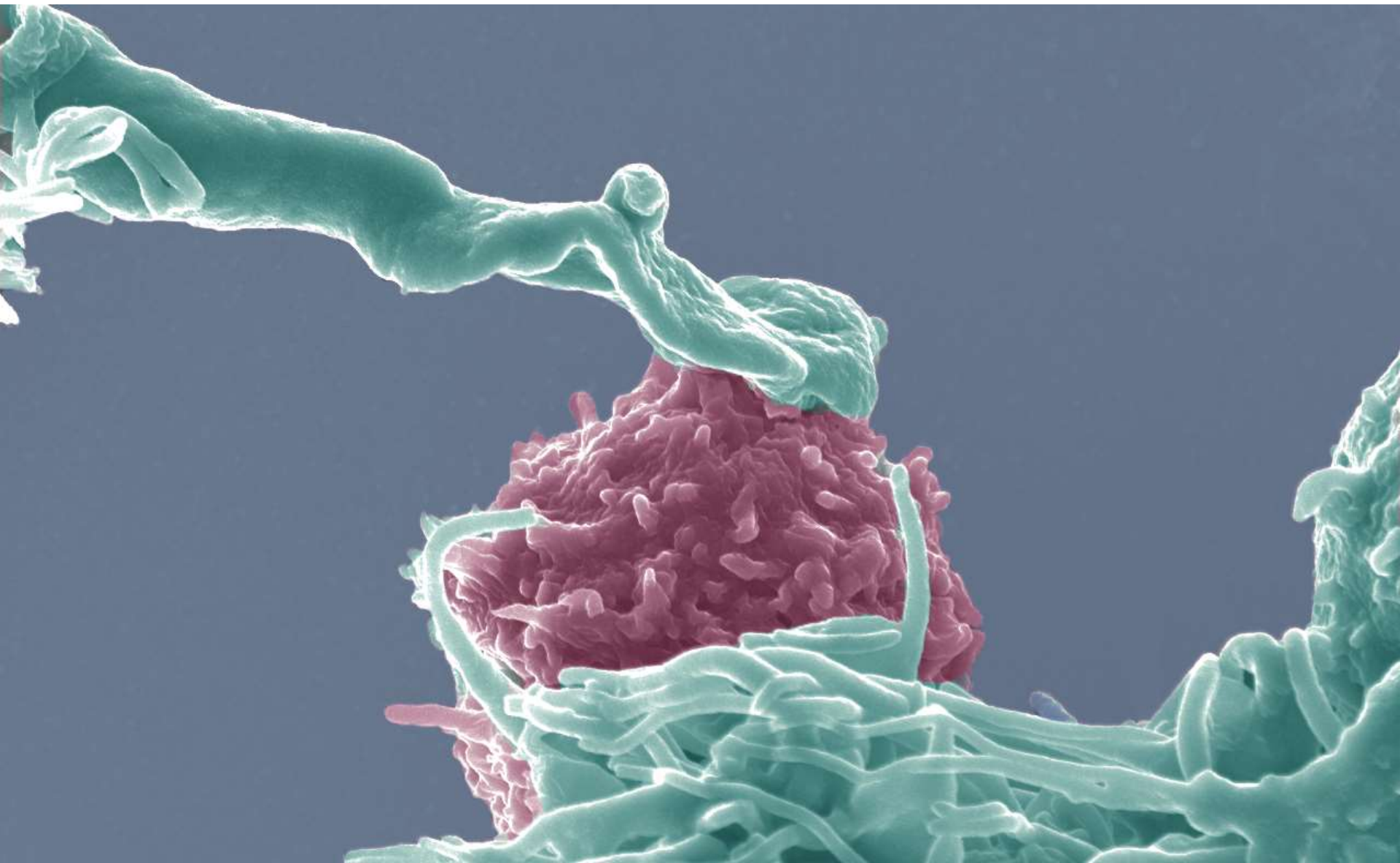
Pattern Recognition Receptors (PRRs)

recognize conserved molecules of bacteria and virus



Myeloid Cells

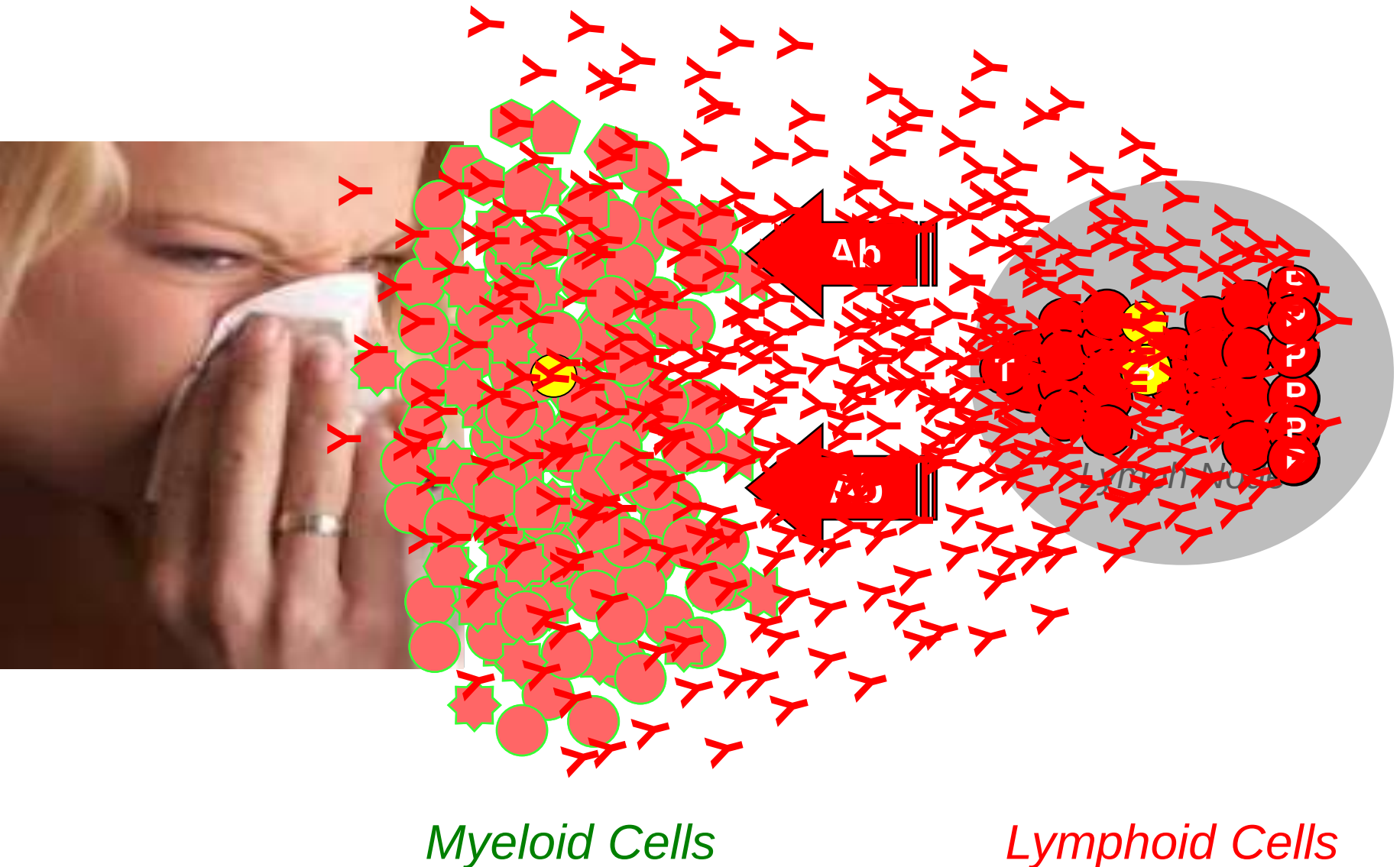
Induction phase



Effector phase

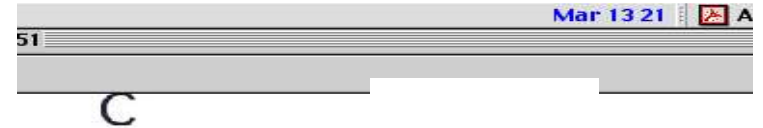
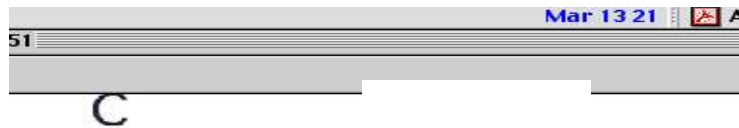
Antibodies enroll innate immune cells in adaptive immunity

Induction phase



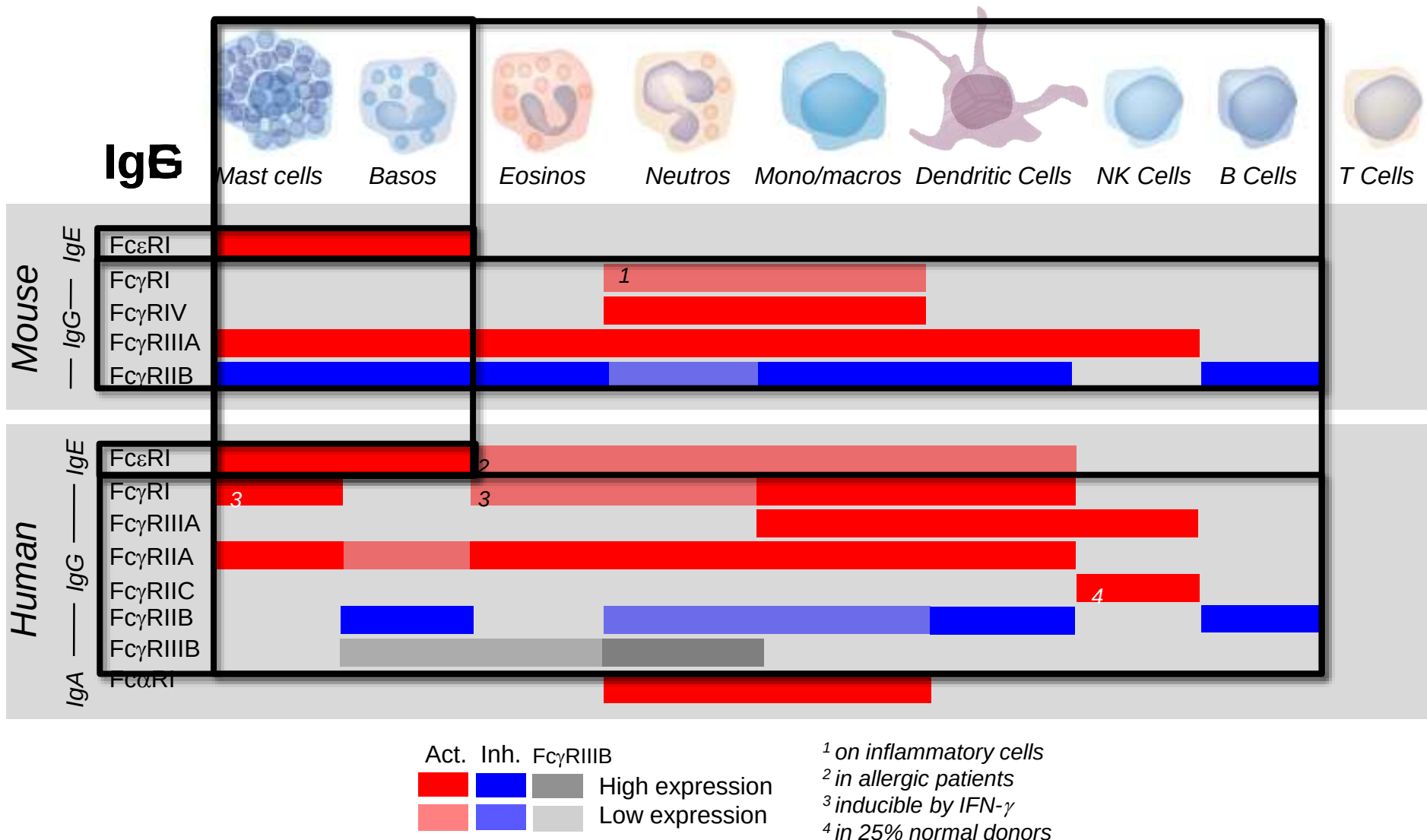
Pourquoi des anticorps ?

1. Les anticorps enrôlent les cellules de l'immunité innée dans l'immunité adaptative
- 2. Les anticorps sélectionnent les cellules engagées dans la réponse immunitaire et leur répertoire fonctionnel**



Biological responses induced by antibodies depend on :

- the tissue distribution of FcRs
- the cell types selected by Ab



Biological responses induced by antibodies depend on :

- the tissue distribution of FcRs
- the cell types selected by Ab
- the functional repertoire of these cells

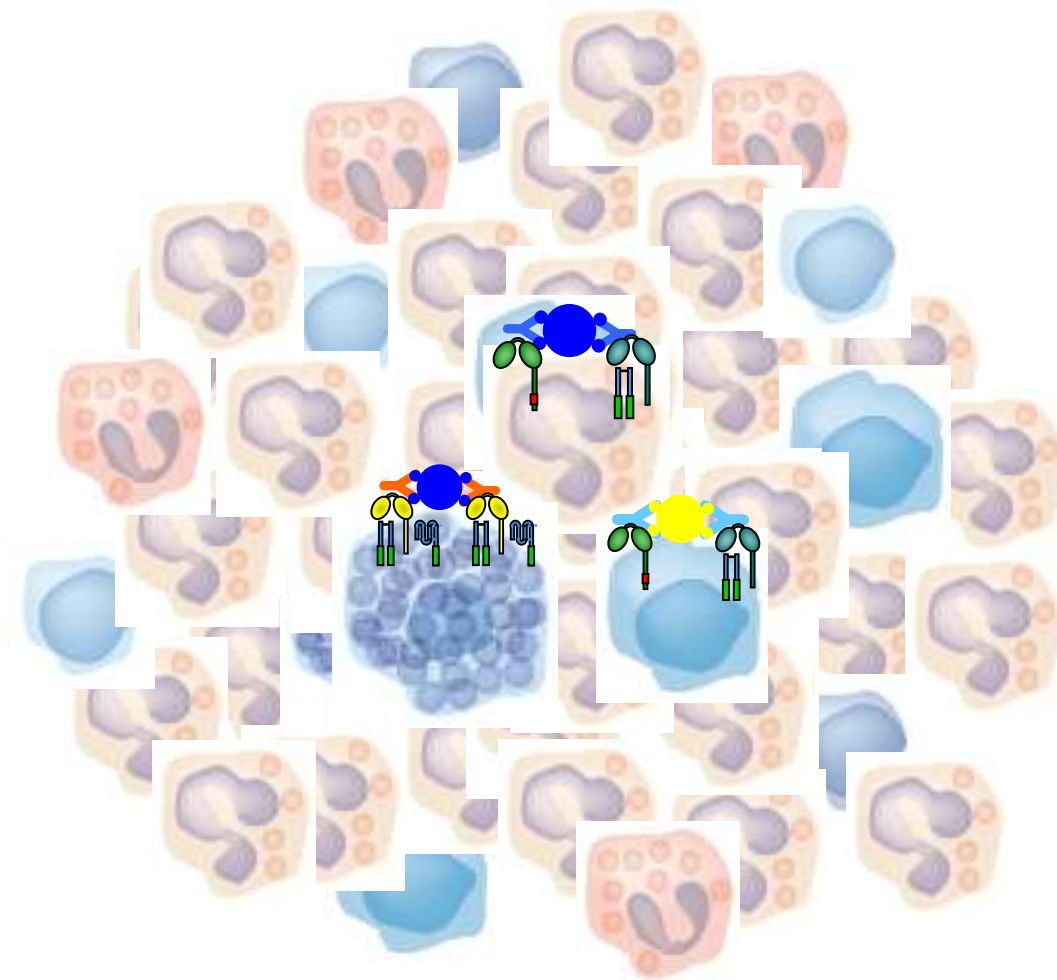


Act. Inh.



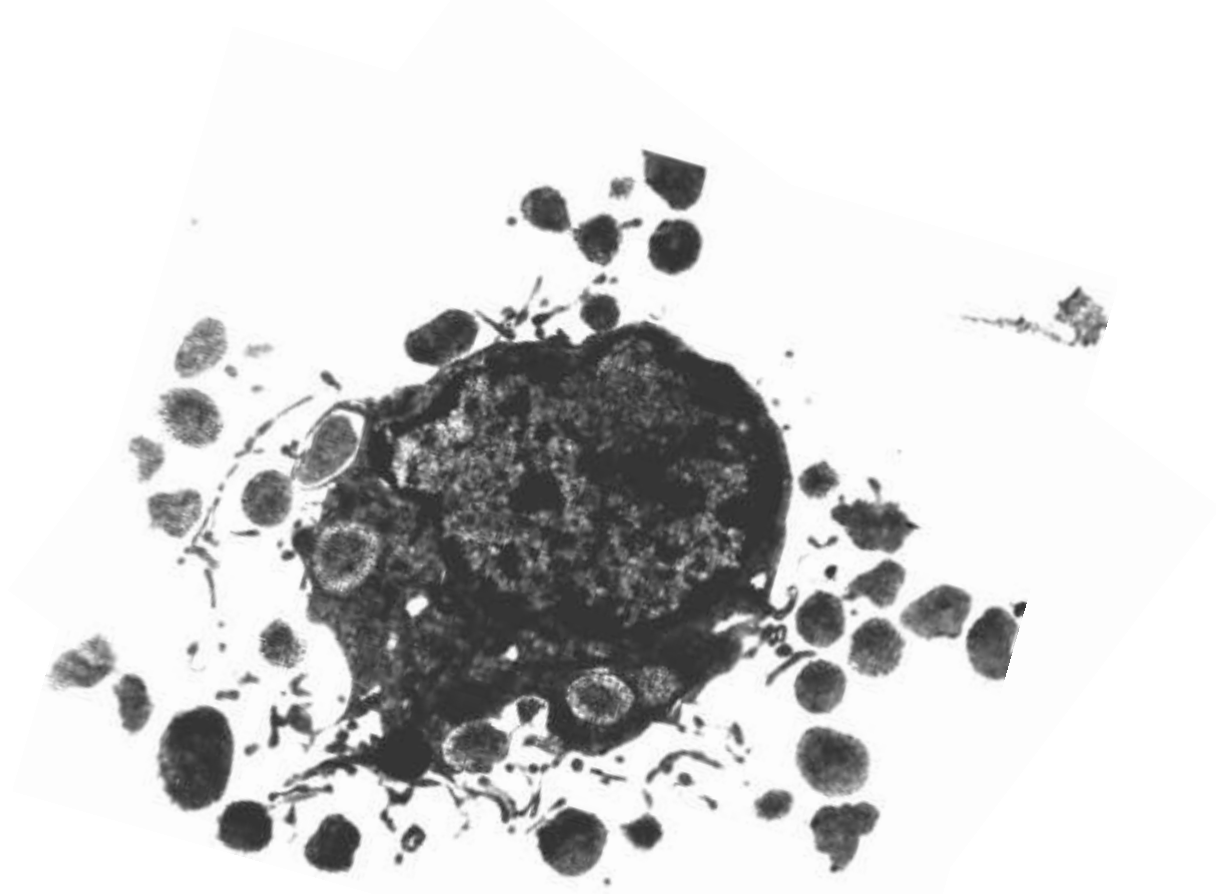
Biological responses induced by antibodies depend on :

- the tissue distribution of FcRs
- the cell types selected by Ab
- the functional repertoire of these cells
- the cell populations present or recruited locally



Mouse mast cells

express high-affinity activating receptors for IgE



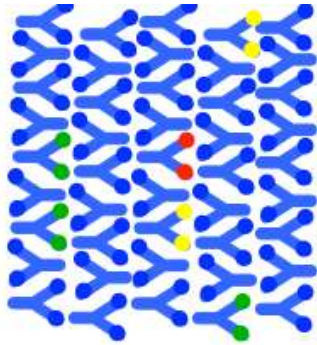
Vasoactive amines, proteases

Proinflammatory lipid-derived mediators

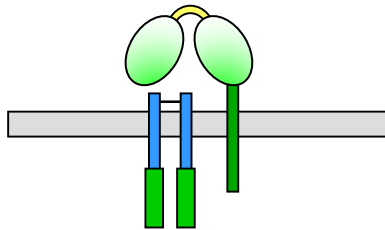
Cytokines, Chemokines, Growth factors

THE paradigm of allergic reactions

ASA: Which antibodies? Which FcRs? Which cells?



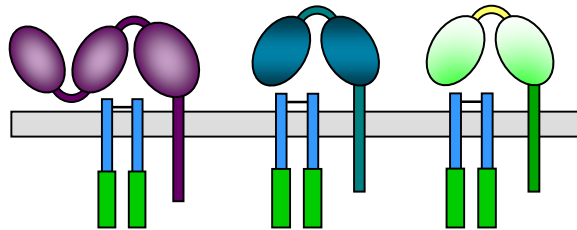
IgG1



FcγRIIIA



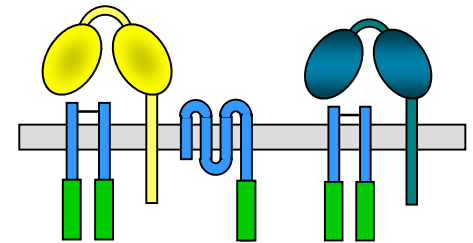
IgG2



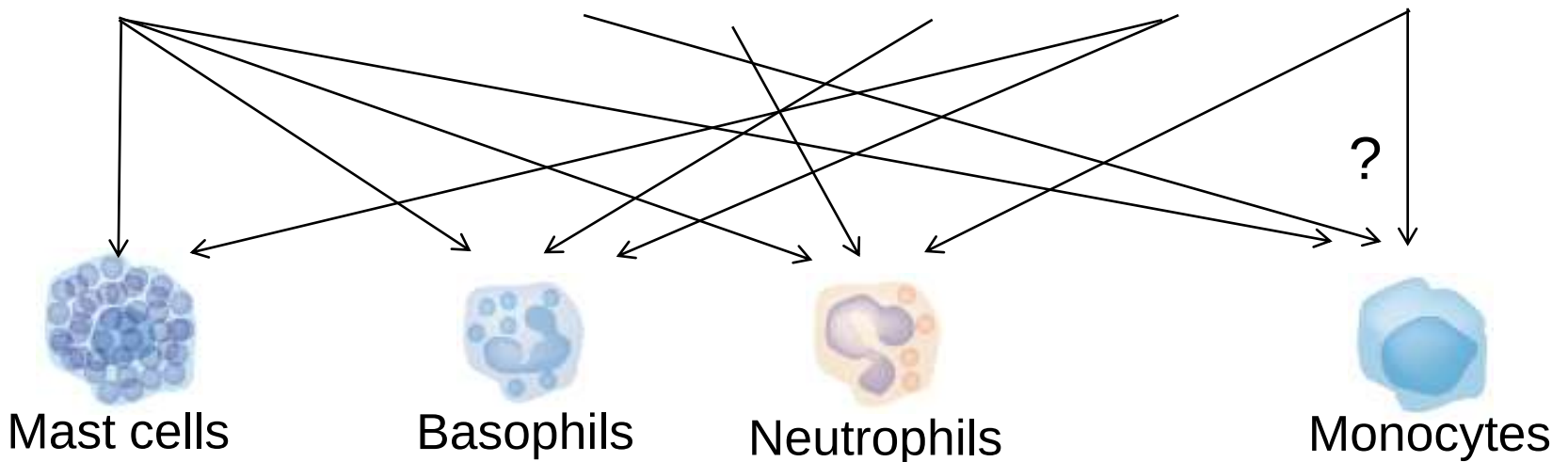
FcγRI, FcγRIV > FcγRIIIA



IgE

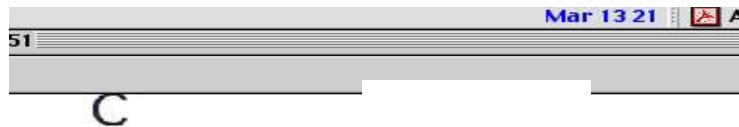


FcεRI >> FcγRIV



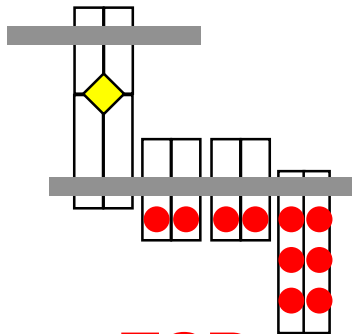
Pourquoi des anticorps ?

1. Les anticorps enrôlent les cellules de l'immunité innée dans l'immunité adaptative
2. Les anticorps sélectionnent les cellules engagées dans la réponse immunitaire et leur répertoire fonctionnel
- 3. Les récepteurs d'anticorps, des immunorécepteurs du 3^e type**
dont ni la spécificité, ni la structure, ni les signaux qu'ils engendrent ne sont prédéterminés



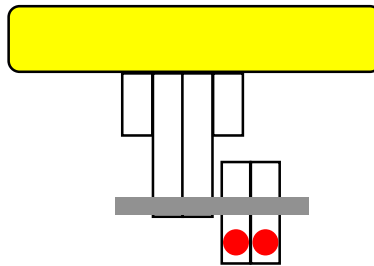
Three forms under which antigen can interact with and deliver signals to cells of the immune system

Peptide-MHC
Complex



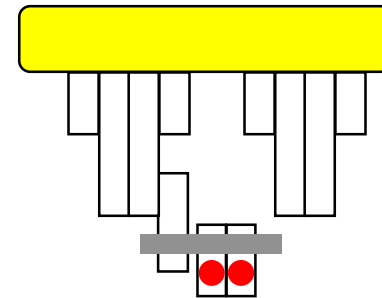
TCR

Native Ag



BCR

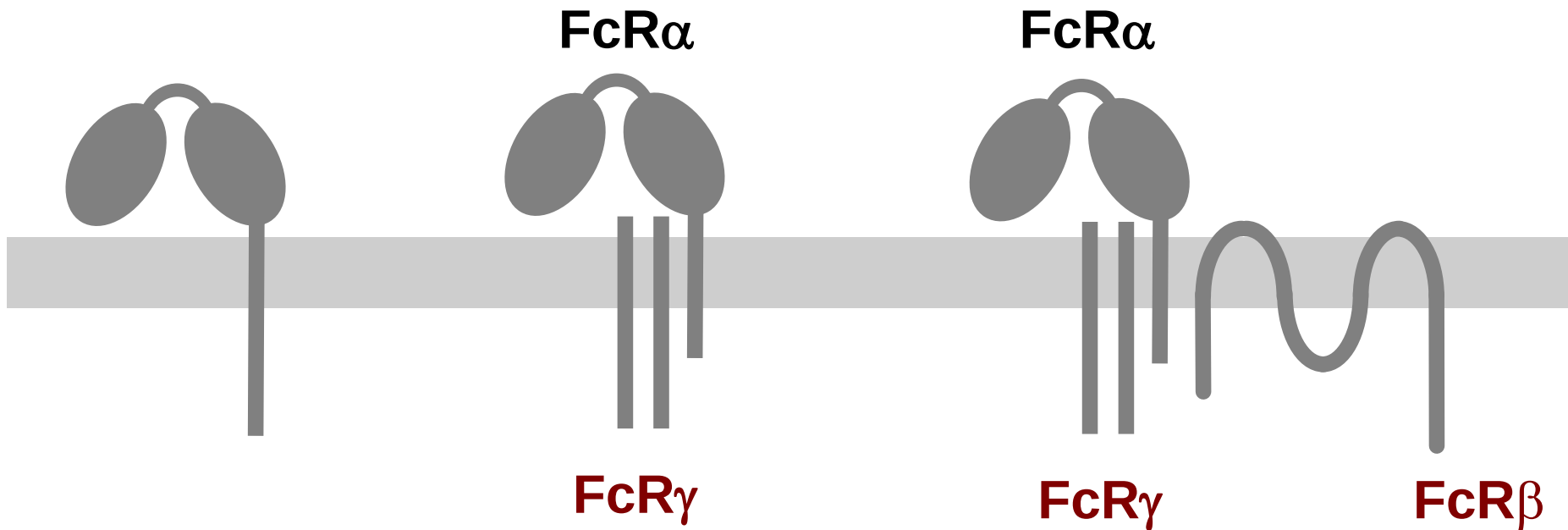
Ag-Ab
Immune Complex



FcR

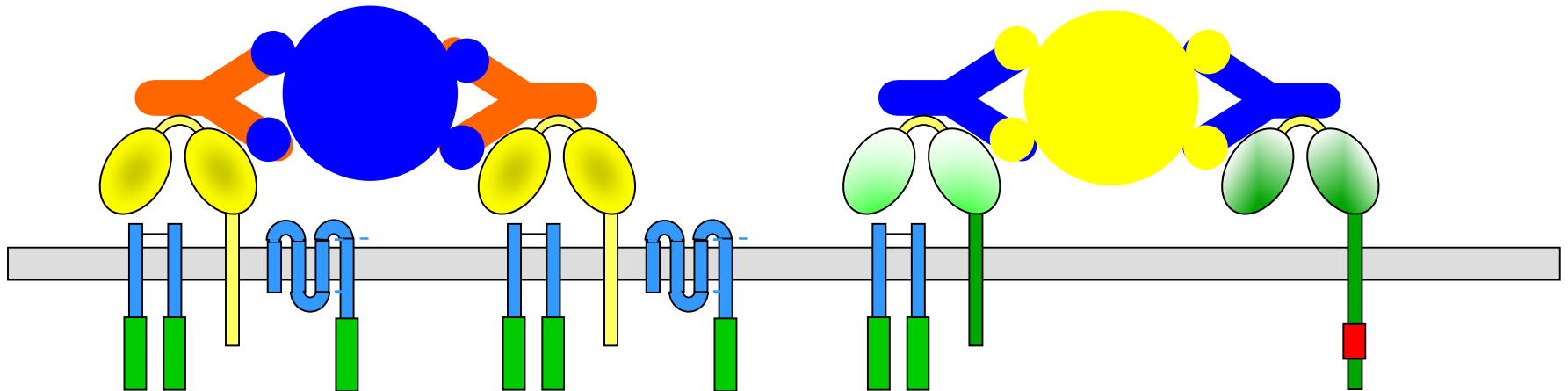
Three immunoreceptors

FcRs as building blocks (1)



Three building blocks that are not functional yet:

FcRs as building blocks (1)



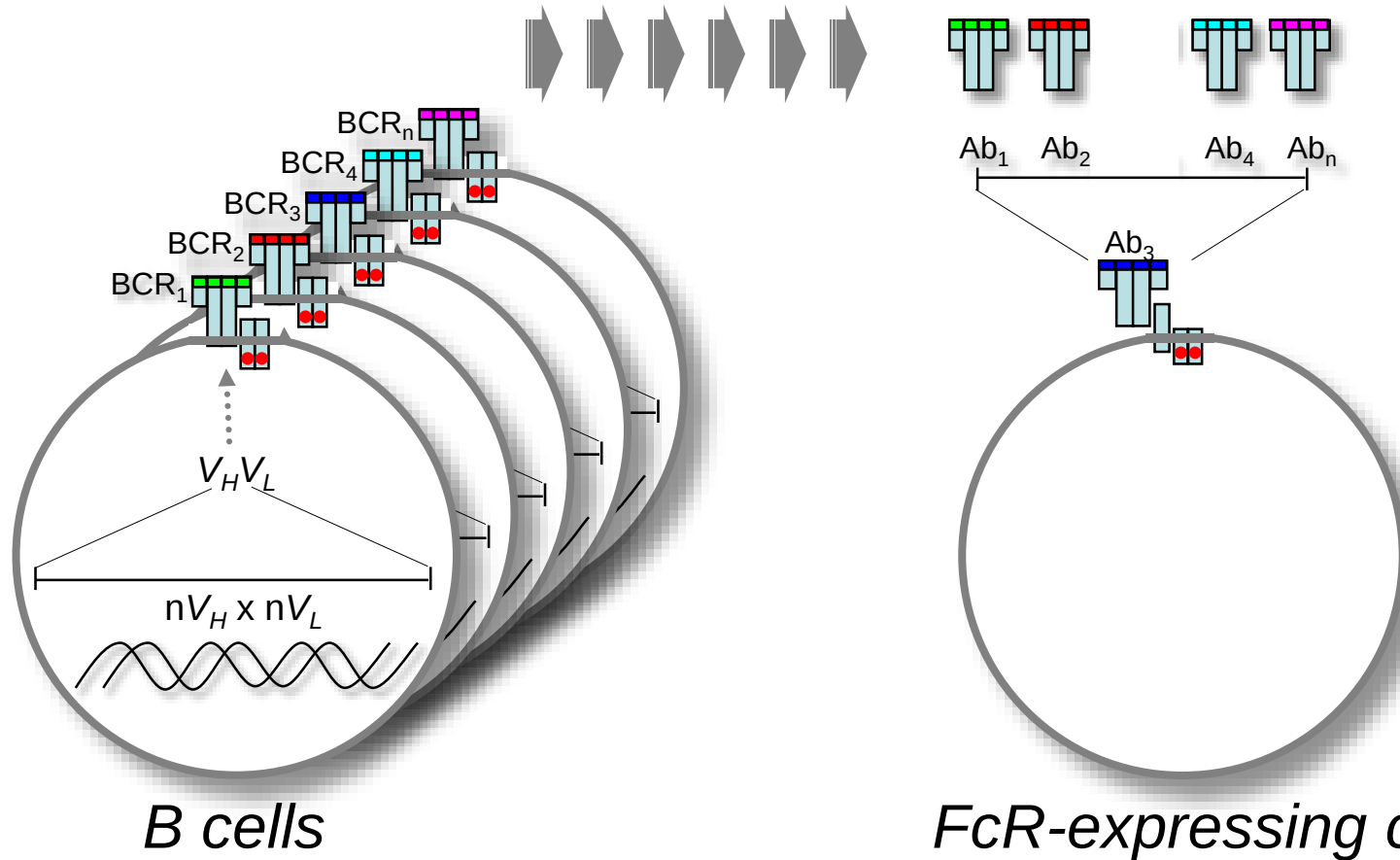
High-affinity FcRs

Low-affinity FcRs

Unlike BCR and TCR,
FcRs have no predetermined specificity for Ag
They acquire the specificity of antibodies that bind to them

FcRs as building blocks (1)

FcRs can adopt any of the many specificities of the B cell repertoire.



B cells

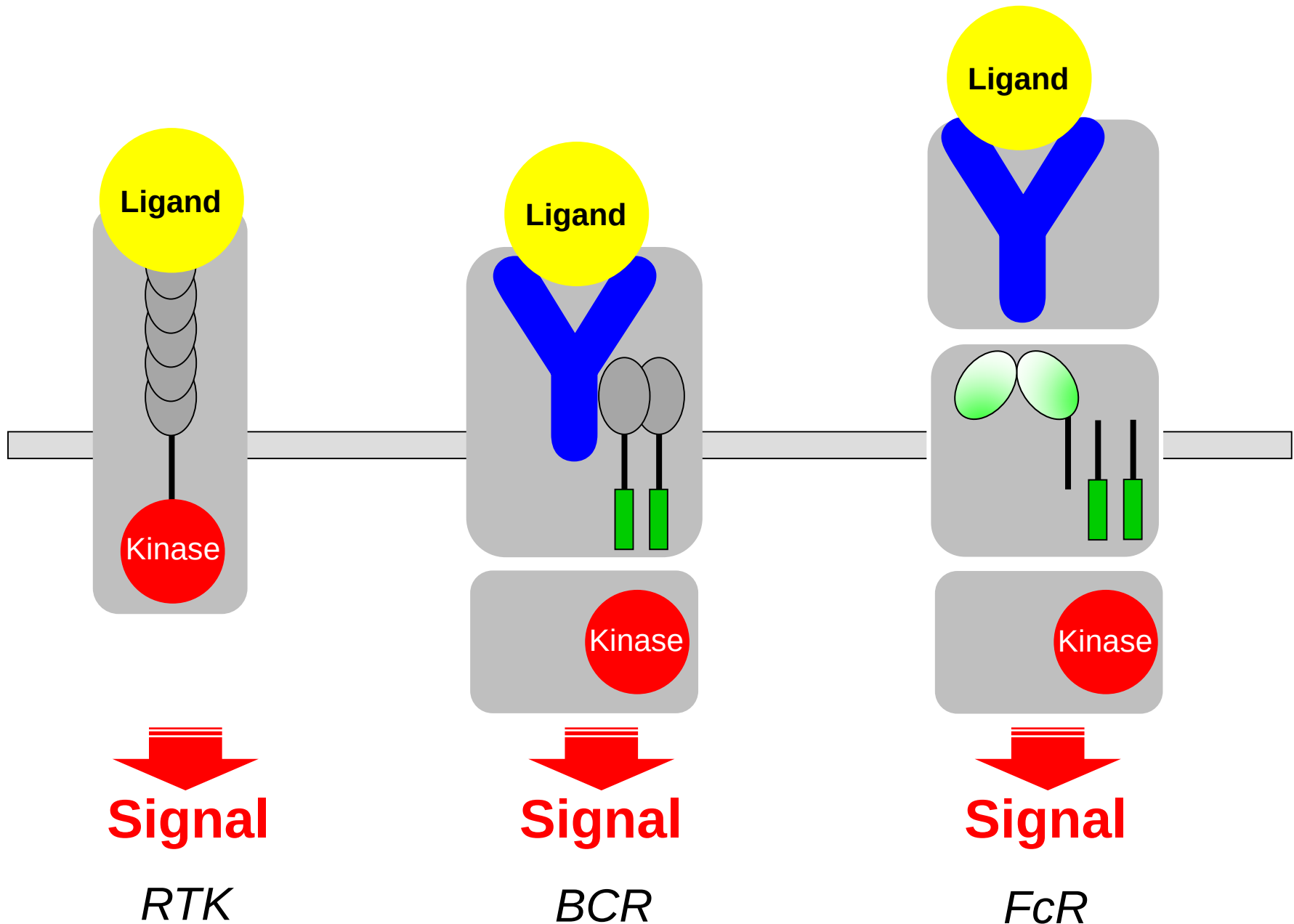
FcR-expressing cells

The specificity of BCRs (and TCRs) is selected a priori from a potential combinatorial diversity of genes

The specificity of FcRs is selected a posteriori from an actual diversity of proteins

Any single FcR-expressing cell can potentially carry the whole actual antibody repertoire

FcRs as building blocks (2)



TCRζ subunit

hTCR_ζ1 EPPAYQQGQNOYNE^LNLGRREEY^DVL^DKR
mTCR_ζ1 ETAANLQDPNQYNE^LNLGRREEY^DVL^EEKK
hTCR_ζ2 GKPRRKNPQGLYNE^LLQDKMAEY^SE^IGMK
mTCR_ζ2 KQQRNRNPQGVYNA^LLQDKMAEY^SE^IGTK
hTCR_ζ3 ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY^DAL^HMQ
mTCR_ζ3 ERRRGKKHDGLYQGLSTATKDTY^DAL^HMQ

CD3 subunits

hCD3_γ DKQTLLPNQQLYQPLKDREDDQY^SSH^LQGN
mCD3_γ DKQTLLQNEQLYQPLKDREYDQY^SSH^LQGN
hCD3_δ DTQALLRNQDVYQPLRDRDDAQY^SSH^LGGN
mCD3_δ EVQALLKNEQLYQPLRDREDTQY^SSR^LGGN
hCD3_ε NKERPPVPVNPYEP^IIRKGQRDLY^SSG^LNQR
mCD3_ε NKERPPVPVNPYEP^IIRKGQRDLY^SSG^LNQR

BCR subunits

hIgα DAGDEYEDENLYEGLNLDDCSMY^ED^ISRG
mIgα DMPDDYEDENLYEGLNLDDCSMY^ED^ISRG
hIgβ DSKAGMEEΔHTYEGLDIDQTATY^ED^IVTL
mIgβ DGKAGMEEΔHTYEGLNIDQTATY^ED^IVTR

FcR subunits

hFcR_β ELKGNKVPD^RRVYEE^LNIYSAT-Y^SE^LEDP
mFcR_β ELESKKVPD^RRLYEE^LNVYSPI-Y^SE^LEDK
hFcR_γ AAITSYEKSGVY^TGLSTRNQETY^ETL^KHE
mFcR_γ AAIASREKΔAVY^TGLNTRSQETY^ETL^KHE

NKR subunit

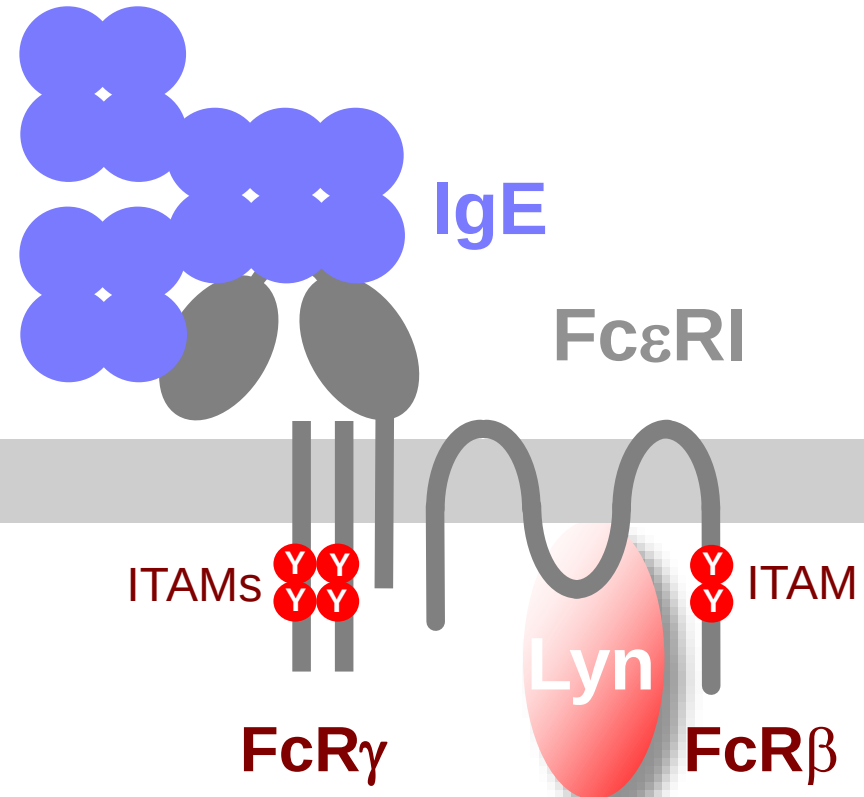
hDAP12 TRKQRITE^TSPYQELQGQRSDVY^SDL^NTQ
mDAP12 TRKQHIAE^TSPYQELQGQRPEVY^SDL^NTQ

Viral proteins

BLV AF1EISFPKPDSDYQALLPSAPEY^SSH^LSPT
BLV AF2DYQALLPSAPEY^SSH^LSPTKPD-Y^IN^LRPC
EBV DPYWGNGDRHSYQPLGTQDQSLY^LGL^LQHD
SIV Nef TSKKQRRRGGN^YER^LLQARGETY^GR^LWEG

FcRs as building blocks (2)

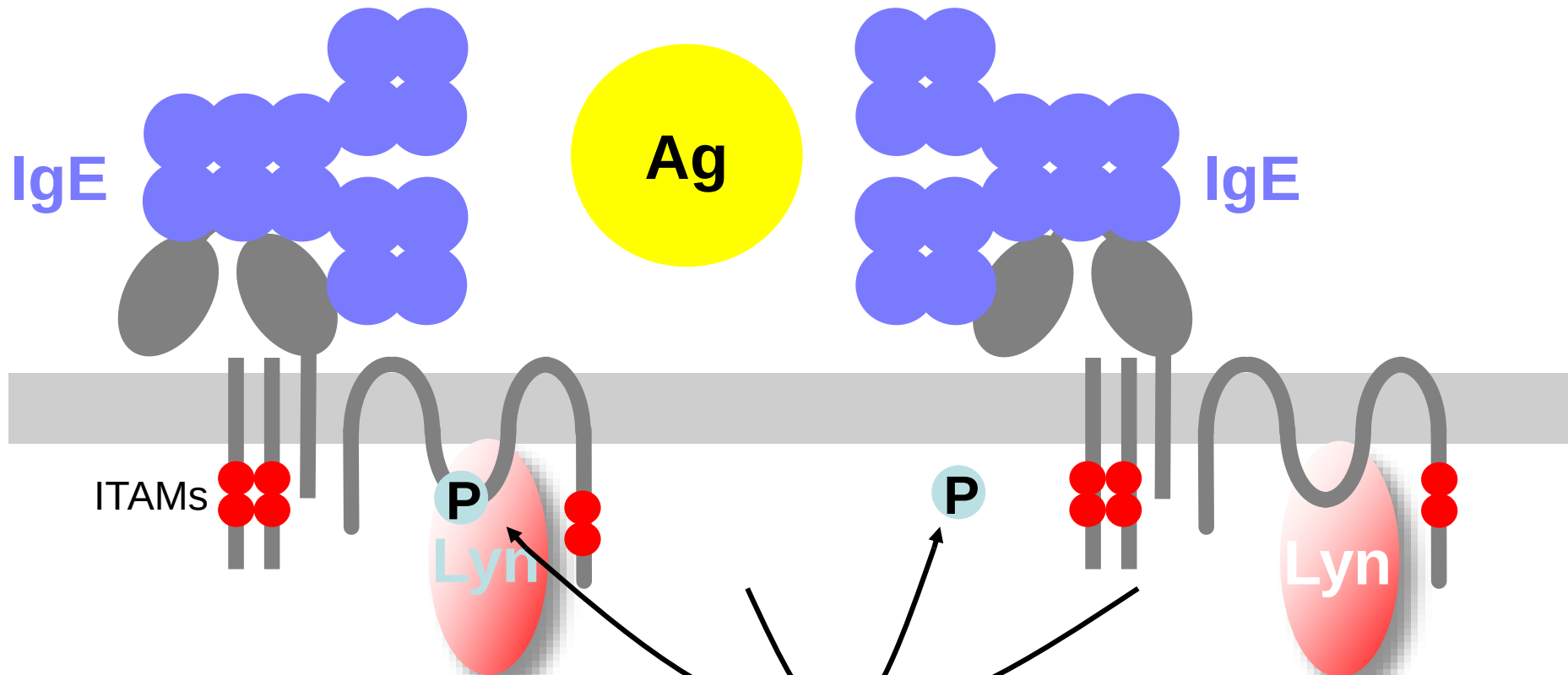
Homoaggregation



YxxLxxxxxxxxxxYxxL

Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

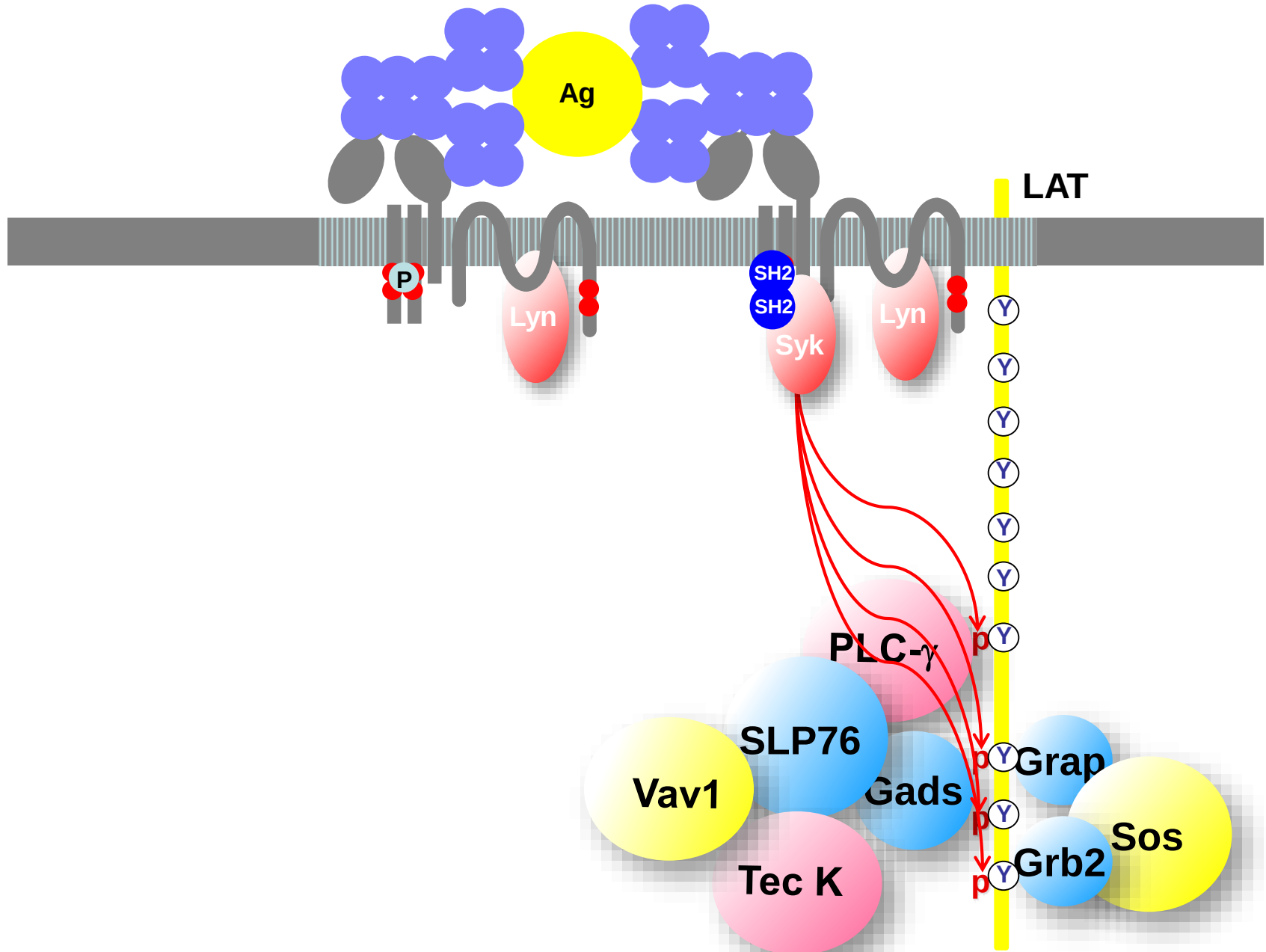
FcRs signal when they are aggregated



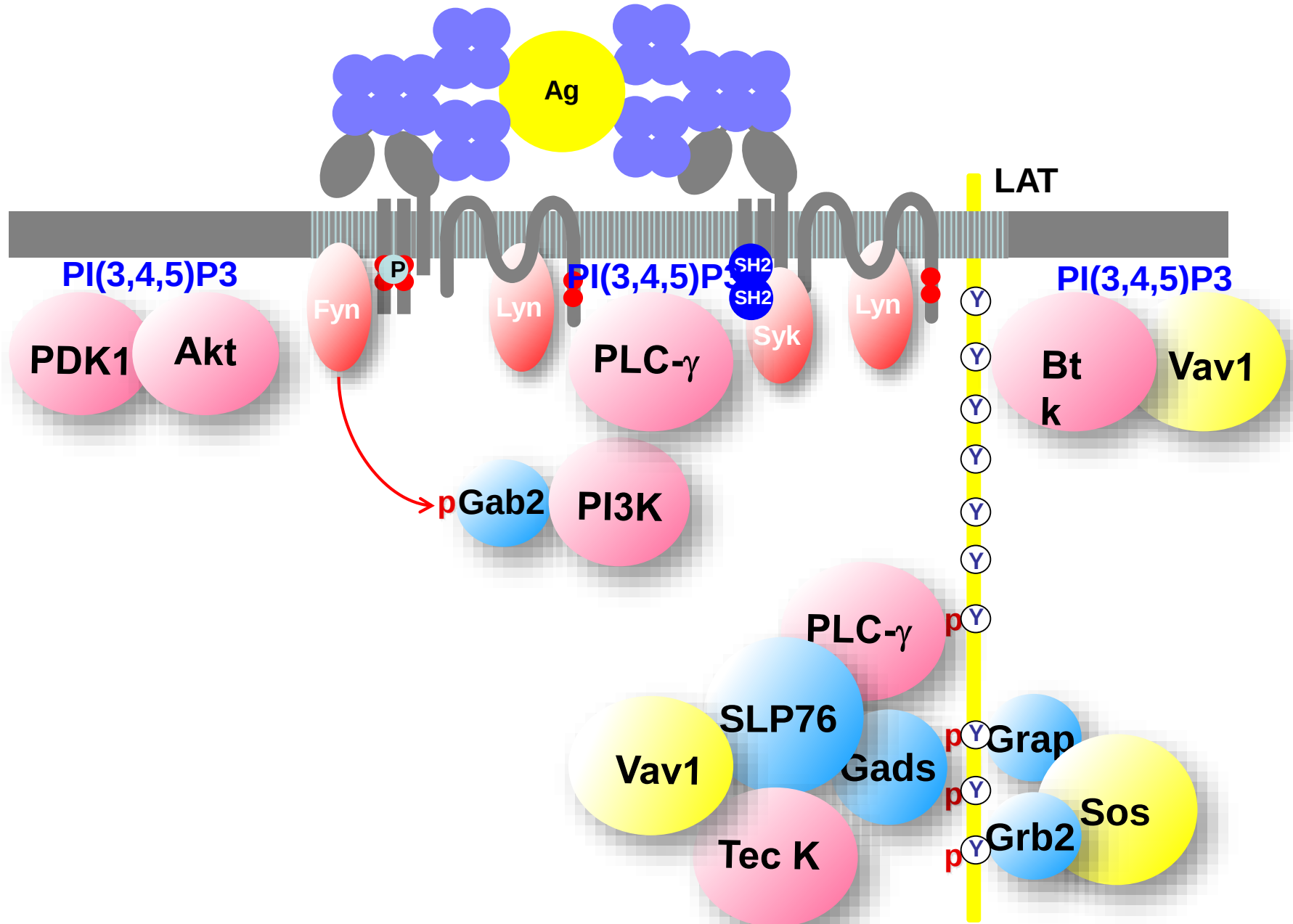
Signal transduction:

the transformation of a mechanical extracellular perturbation
Transphosphorylation
into a chemical intracellular perturbation

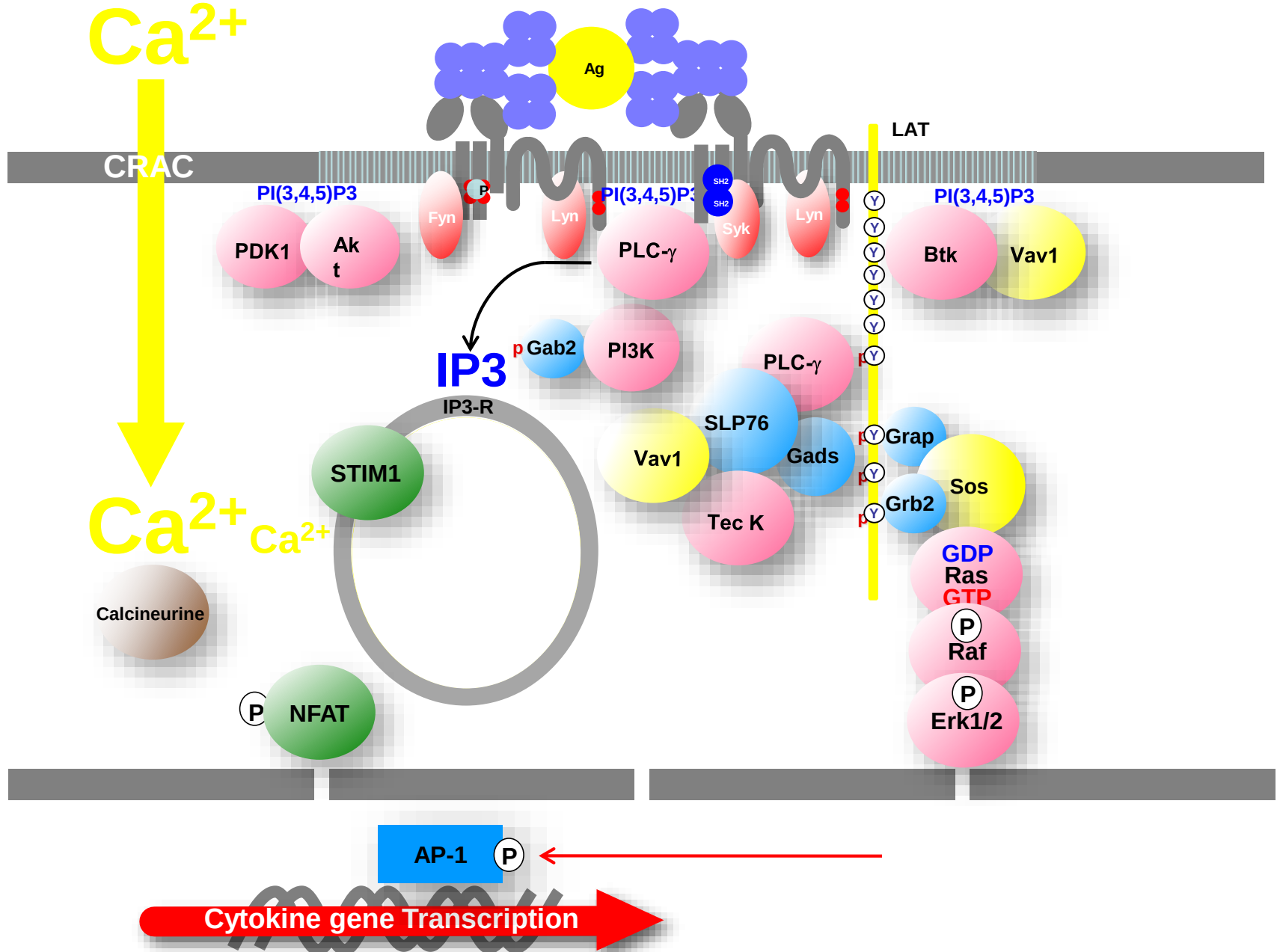
The Fc ϵ RI signalosome



The Fc ϵ RI signalosome



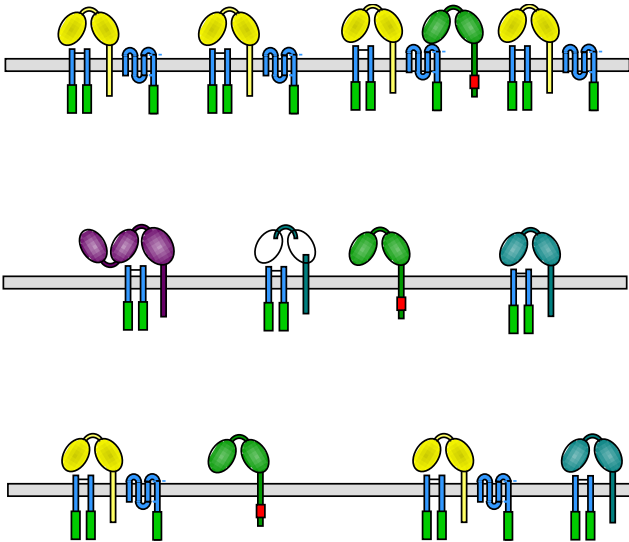
The intracellular propagation of signals



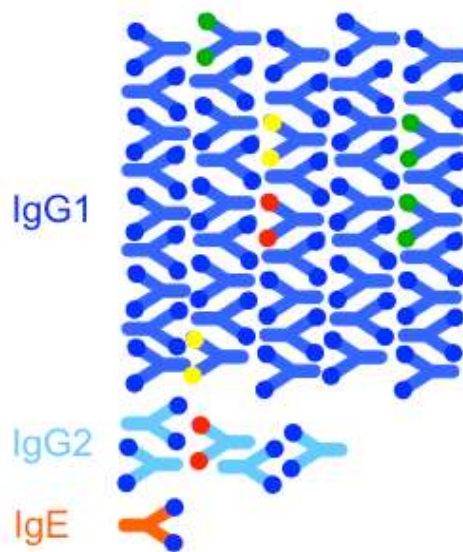
FcRs as Building blocks (3)

Heteroaggregation

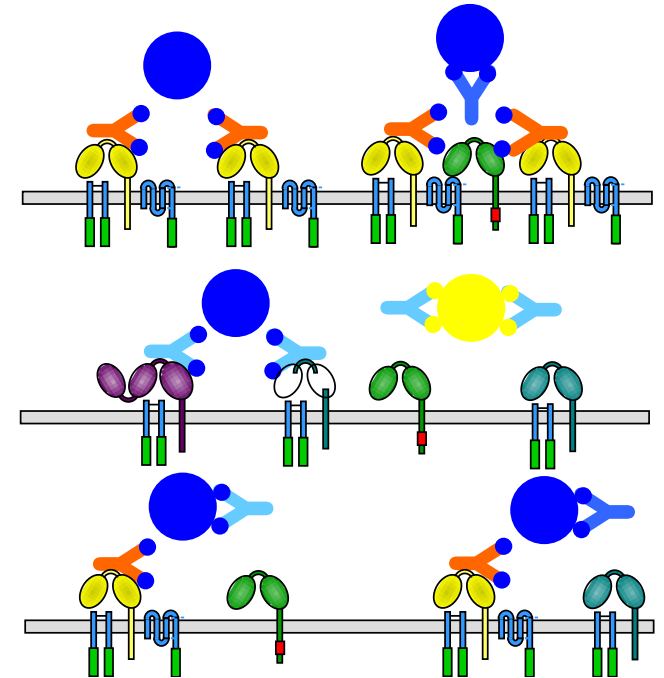
FcR building blocks form superstructures whose composition depends on:



*The FcRs expressed
on a given cell
at a given time at a given place*



*The isotypic composition
of the Ab response*



*The relative concentration
of antibody classes in tissues
and their affinity for these FcRs*

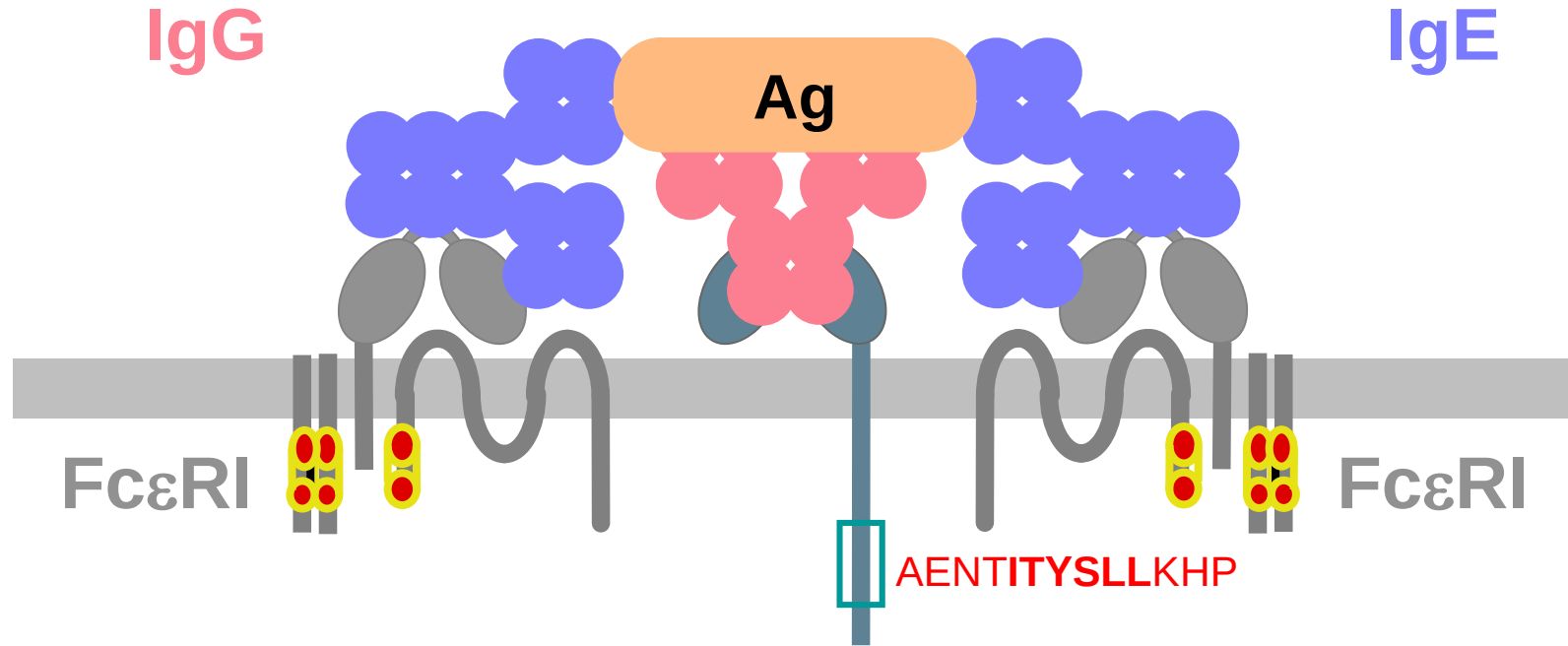
The Ag specificity of Ab and the local concentration of specific Ag

IgSF

hFcγRIIB	AENT I T Y S L L M H P
mFcγRIIB	AENT I T Y S L L K H P
hKIR2DL3	DPQ G V T Y A Q L N H C PTD I I V Y T E L P N A
mgp49B1	DPQ G I V Y A Q V K P S ETQ G V T Y A Q L C I R
hLAIR-1	SSQ G V T Y A Q L D H W MAE S I T Y A A V A R H
hCD33	MDE G L H Y A S L N F H KDT S T E Y S E V R T Q
hCD66a	KMN E V T Y S T L N F E TAT E I I Y S E V K K Q
mPD-1	PVF S V D Y G E L D F Q VPE Q T E Y A T I V F P
hILT/LIR	DPQ A V T Y A E V K H S APQ D V T Y A Q L H S L PAEP S I Y A T L A I H
hCD22β	MDE G I S Y T T L R F P EDE G I H Y S E L I Q F AQEN V D Y V I L K H-
mCD22β	MDD T V S Y A I L R F P EDE S I H Y S E L V Q F AKED V D Y V T L K H-
mPIR-B	TQE E S L Y A S V ED M DPQ G E T Y A Q V K P S ESQ D V T Y A Q L C S R PEEP S V Y A T L A I H
hSIRPα	DTND I T Y A D L N L P PNNH T E Y A S I Q T S SED T L T Y A D L D M V EPSE S E Y A S V Q V P

C-LSF

mLy49	SEQ E V T Y S M V R F H
rMAFA	MAD N S I Y S T L E L E
hMAFA	MTD S V IY S M L E L P
hNKG2A	DNQ G V IY S D L N L P TEQE I T Y A E L N L Q
mCD72	MAD N S T Y S T L E L E



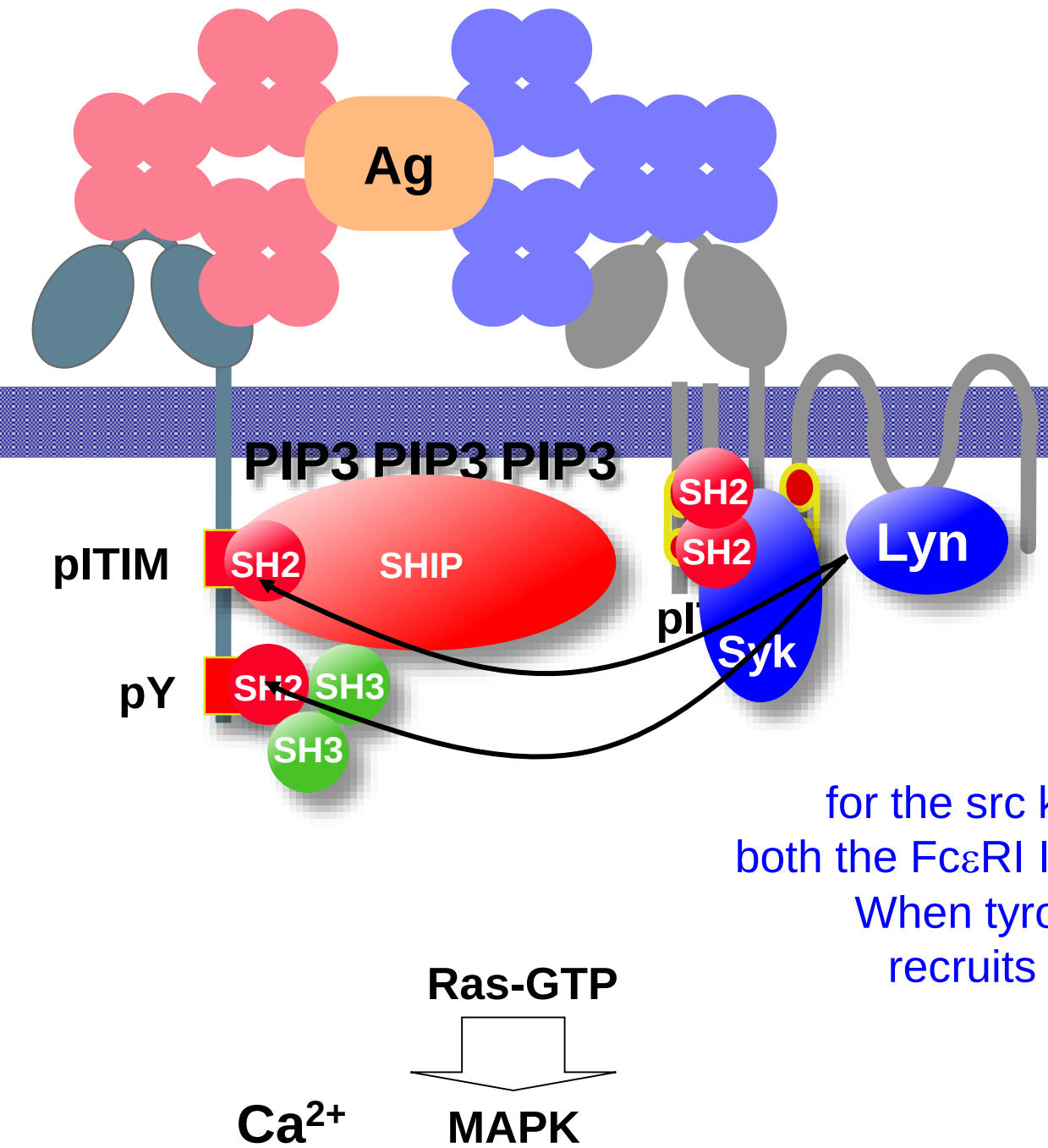
Y-2

Y+3

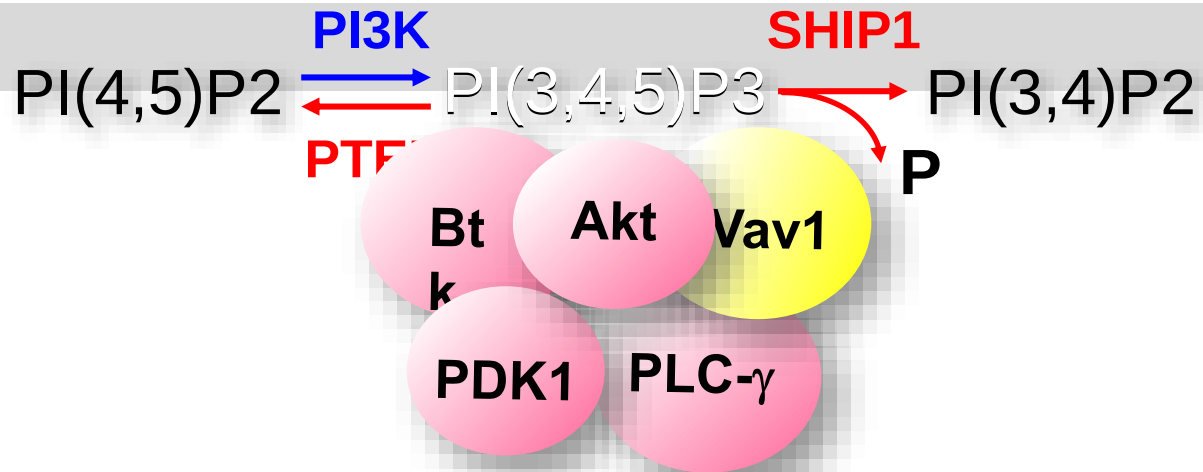
IX**Y**XX**L**

Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif

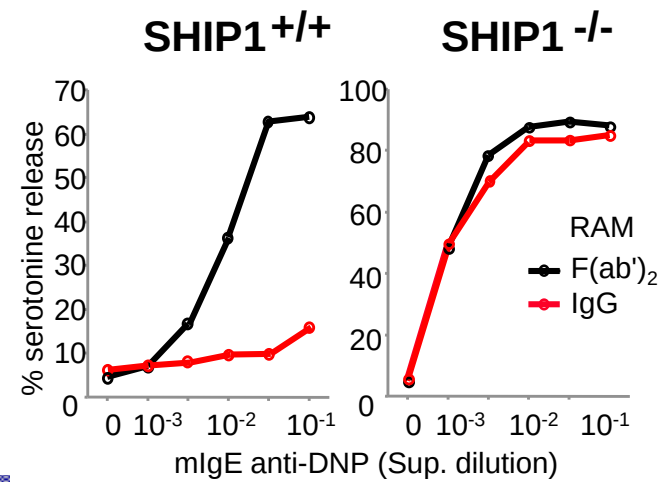
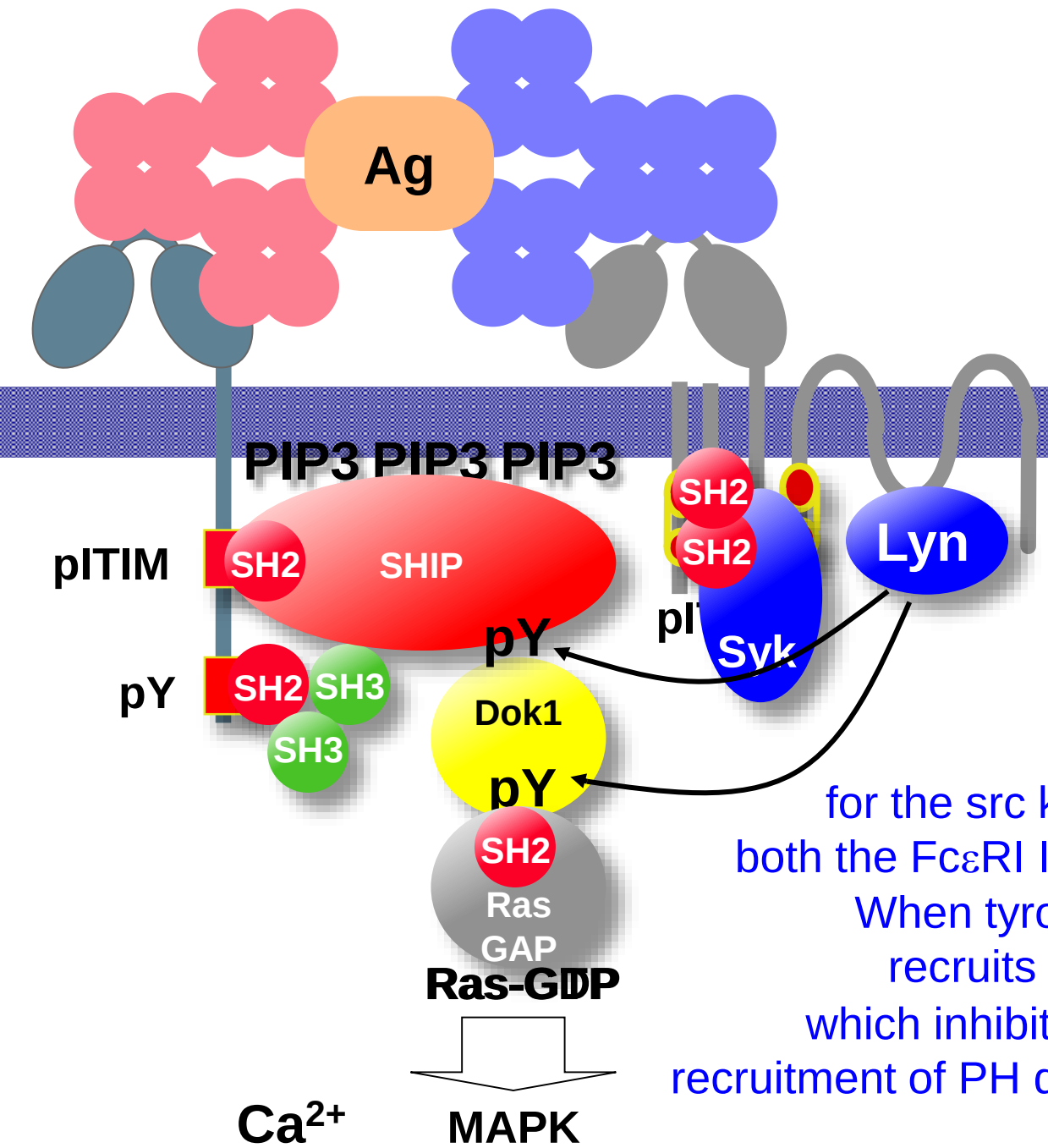
ITIM



Coaggregation is required for the src kinase Lyn to phosphorylate both the Fc ϵ RI ITAMs and the Fc γ RIIb ITIM. When tyrosylphosphorylated, Fc γ RIIb recruits the lipid phosphatase SHIP1.



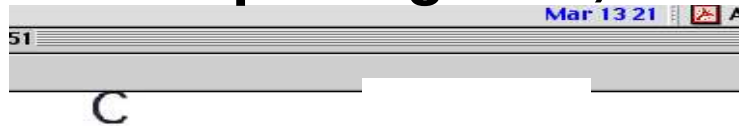
SH2 domain-containing Inositol 5-Phosphatase (SHIP1)

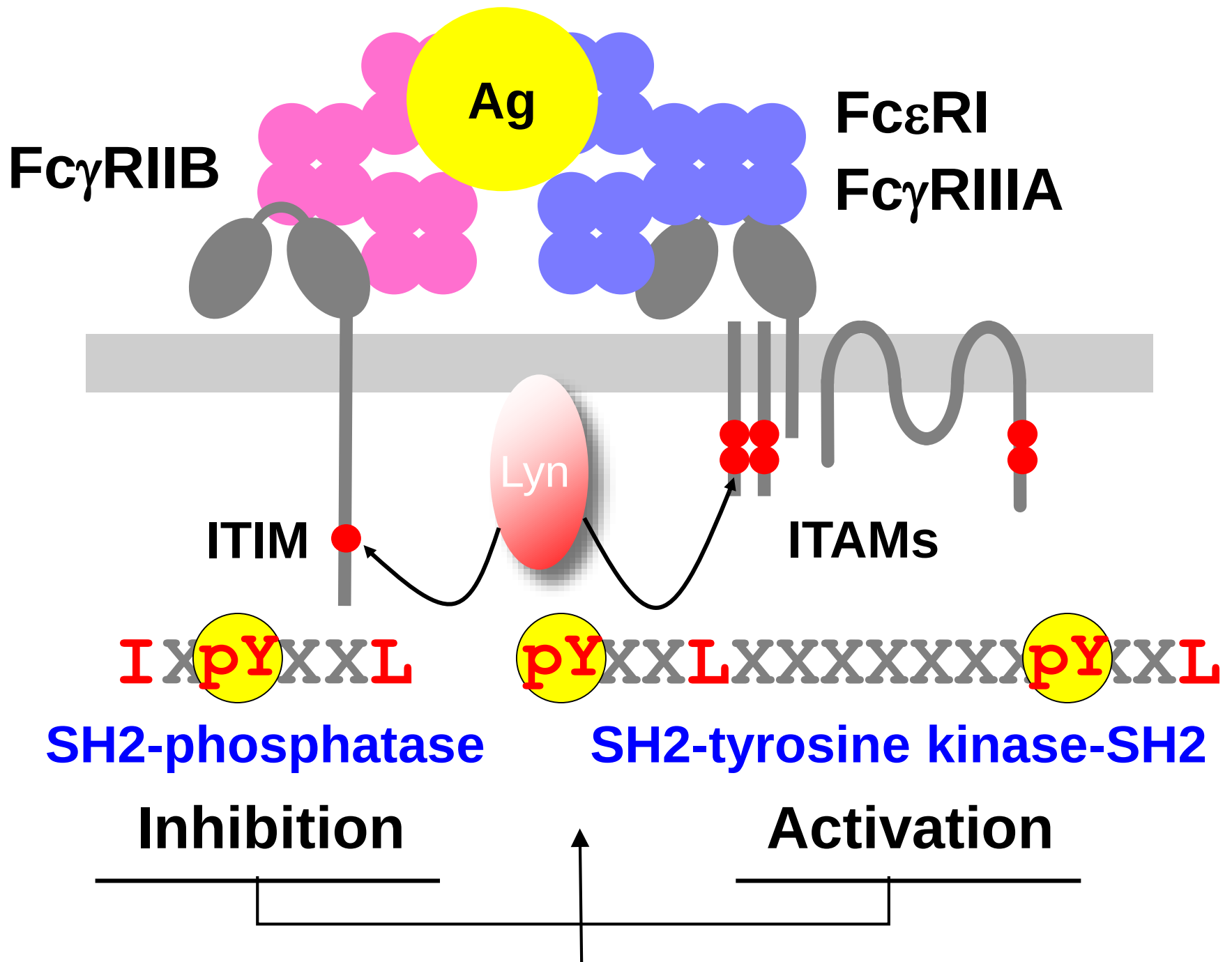


Coaggregation is required for the src kinase Lyn to phosphorylate both the Fc ϵ RI ITAMs and the Fc γ RIIB ITIM. When tyrosylphosphorylated, Fc γ RIIB recruits the lipid phosphatase SHIP1 which inhibits the PI(3,4,5)P₃-dependent recruitment of PH domain-containing molecules and the activation of Ras.

Pourquoi des anticorps ?

1. Les anticorps enrôlent les cellules de l'immunité innée dans l'immunité adaptative
2. Les anticorps sélectionnent les cellules engagées dans la réponse immunitaire et leur répertoire fonctionnel
3. Les récepteurs d'anticorps, des immunorécepteurs du 3^e type dont ni la spécificité, ni la structure, ni les signaux qu'ils engendrent ne sont prédéterminés
- 4. Les anticorps, des molécules ni protectrices ni pathogènes, mais les deux à la fois**

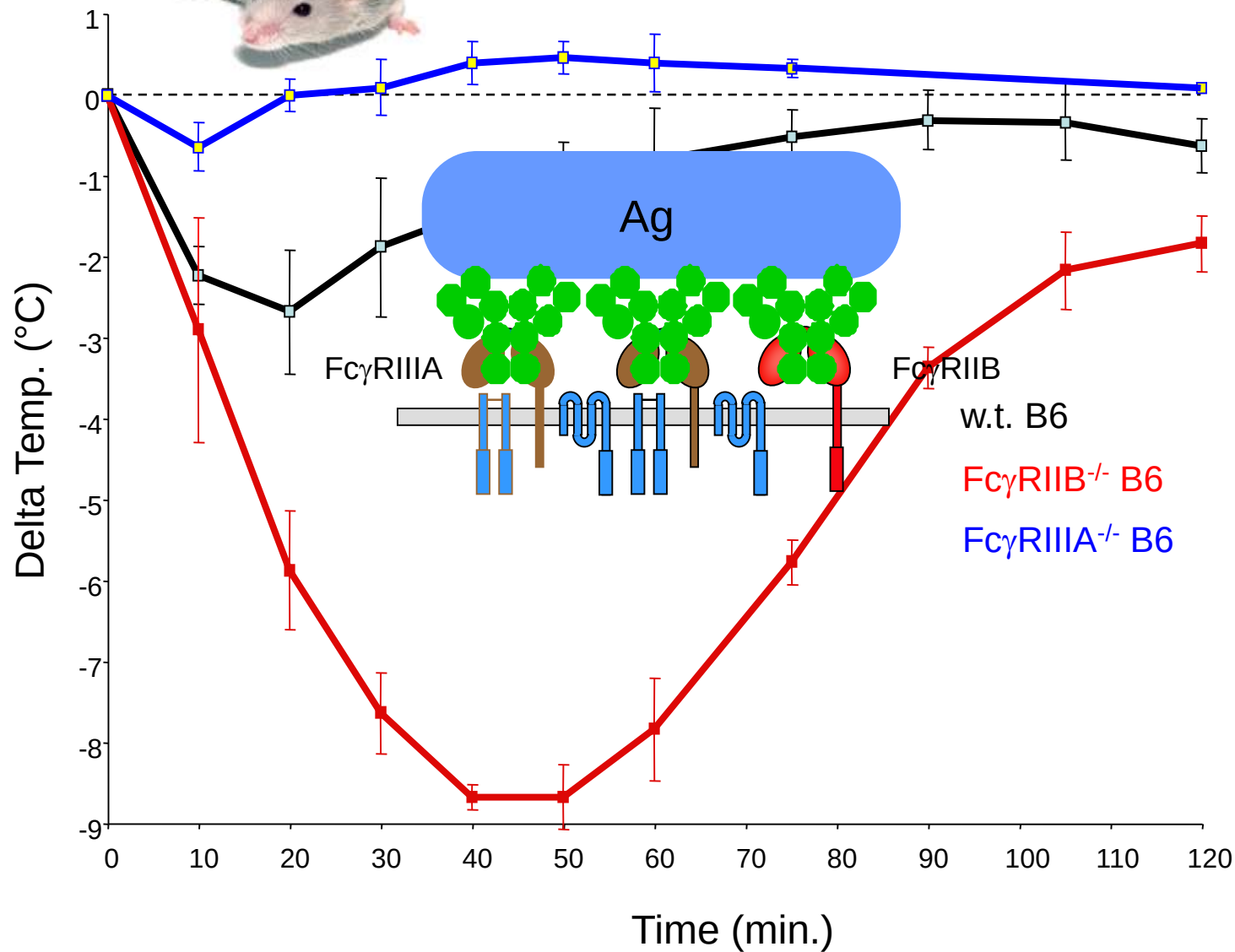




Antibody-dependent (IgE or IgG) inflammation



DNP-ova +
IgG1 a-ova



FcR γ -dependent positive signals and Fc γ RIIB-dependent negative signals determine the clinical expression of Collagen-induced arthritis

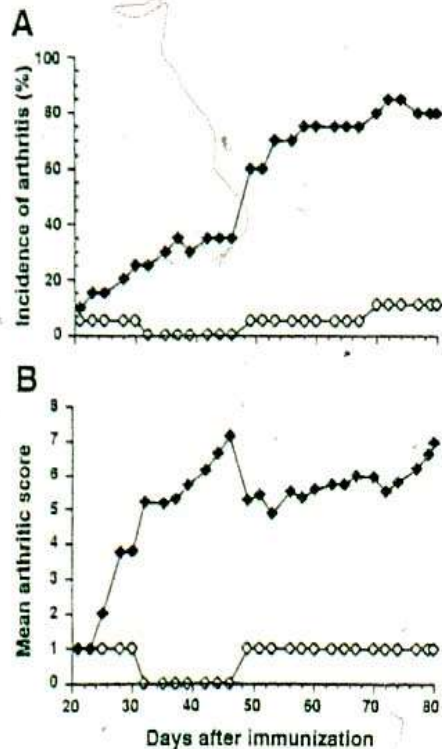


Figure 1. Protection from CIA in FcR γ -deficient DBA/1 mice. CII-immunized FcR $\gamma^{+/+}$ mice (filled symbols, $n = 20$) and FcR $\gamma^{-/-}$ mice (open symbols, $n = 18$) were observed for arthritic lesions, and the percentage of mice that developed disease (A) and the mean severity of arthritis in diseased animals (B) are shown. The figure shows results from one representative experiment out of two performed.

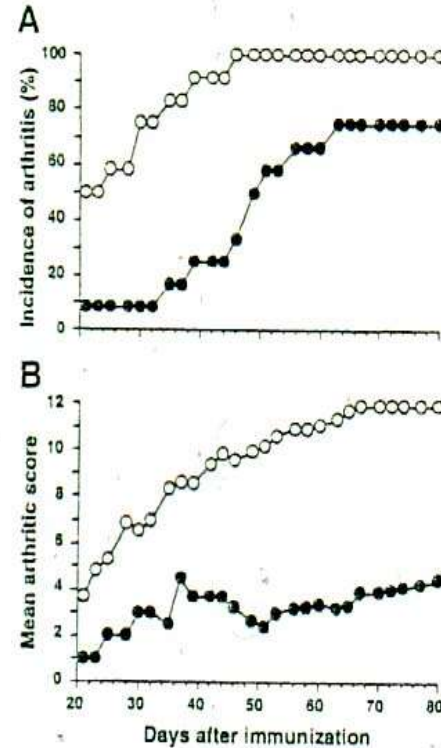
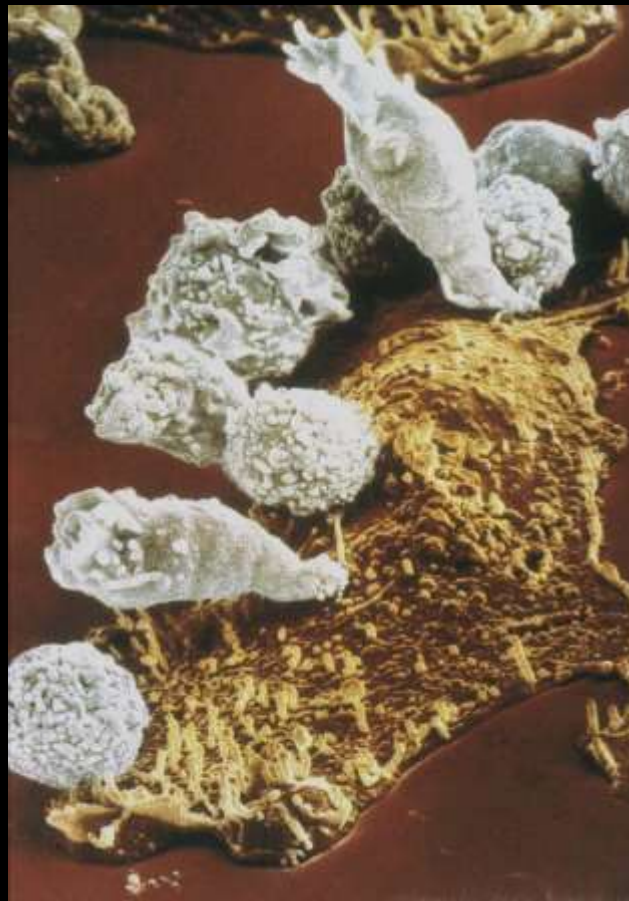
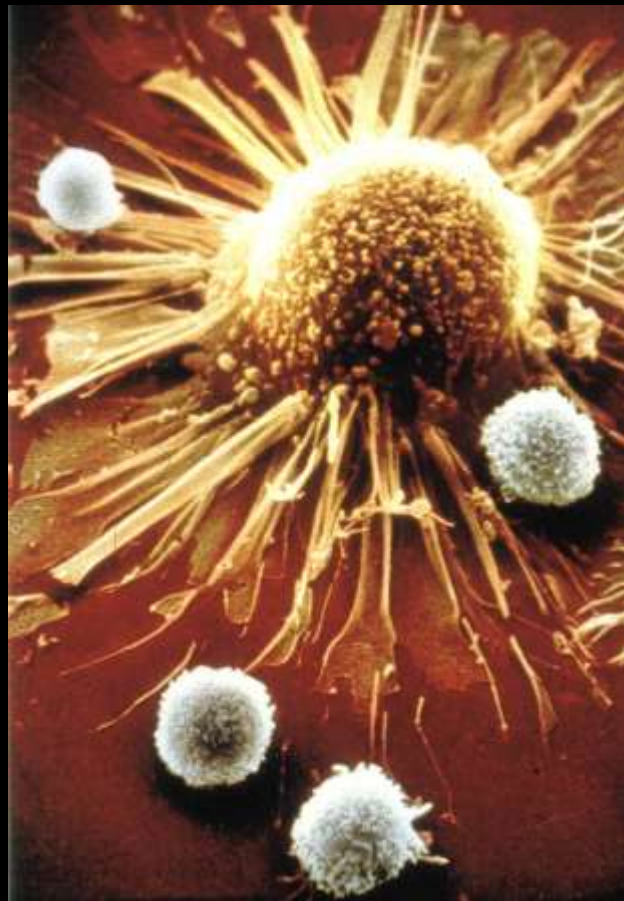


Figure 5. Augmented CIA in Fc γ RII-deficient DBA/1 mice. CII-immunized Fc γ RII $^{+/+}$ mice (filled symbols, $n = 12$) and Fc γ RII $^{-/-}$ mice (open symbols, $n = 12$) were observed for arthritic lesions, and the percentage of mice that developed disease (A) and the mean severity of arthritis in diseased animals (B) are depicted. The figure shows results from one representative experiment out of two performed.

Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity



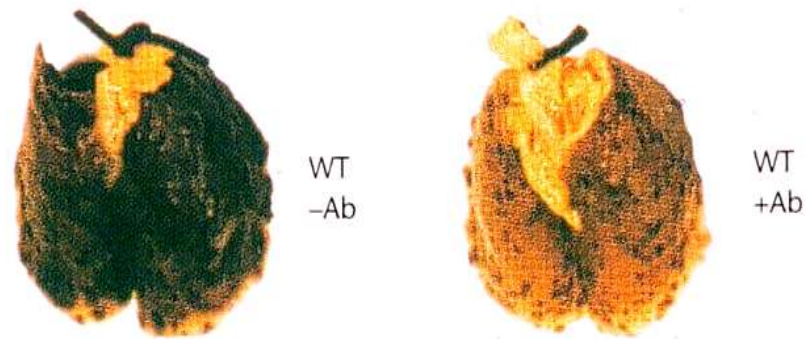
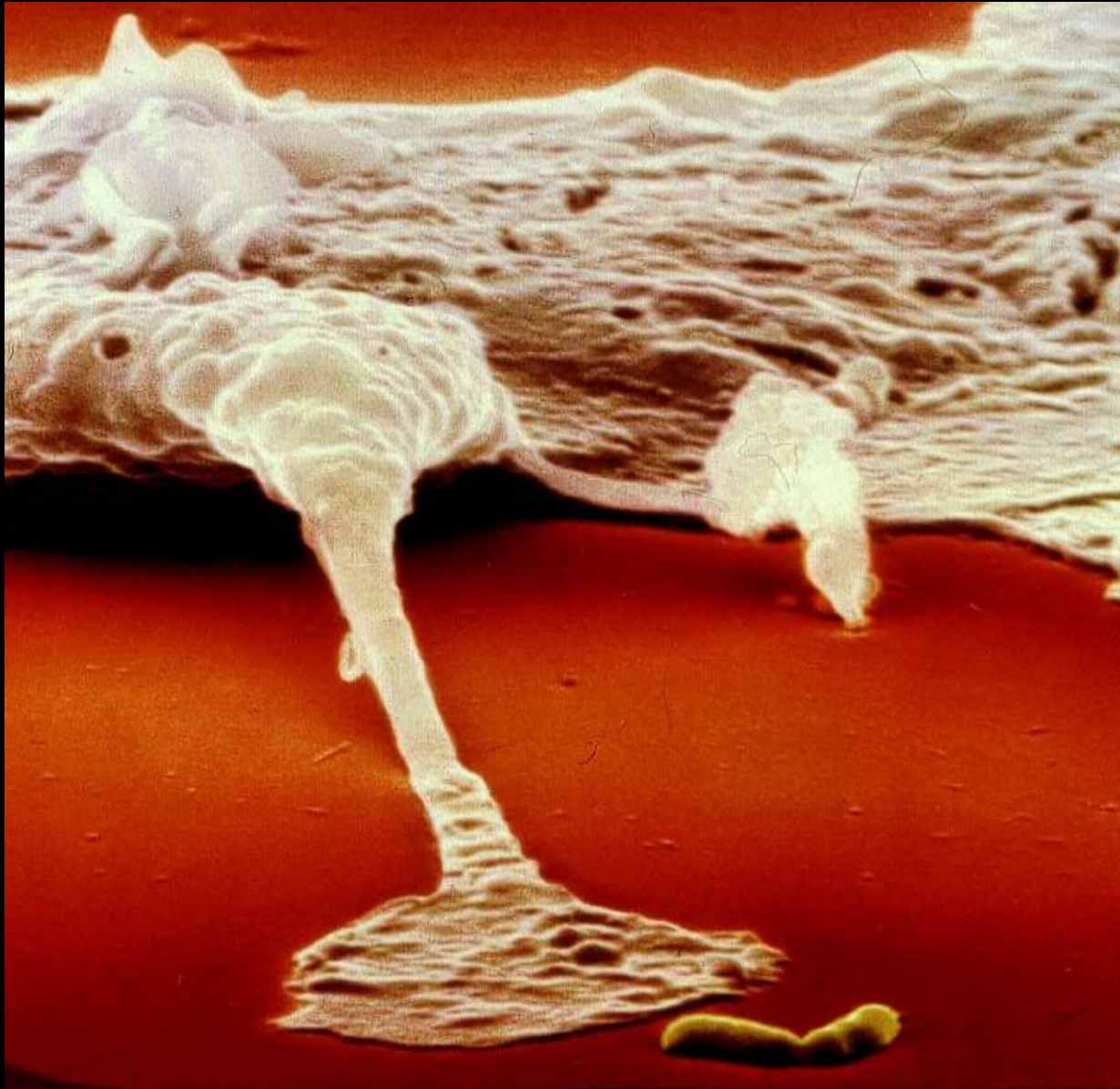


Fig. 1 Passive protection from pulmonary metastasis is increased considerably in $Fc\gamma RII B$ -deficient mice. Mice were injected intravenously with B16 melanoma cells on day 0 and with antibody TA99 on days 0, 2, 4, 7, 9 and 11. Lungs were collected on day 14 WT, wild-type; -Ab, without antibody; +Ab, with antibody; $\gamma^{-/-}$, $FcR\gamma^{-/-}$; $RII^{-/-}$, $Fc\gamma RII B^{-/-}$.

Internalization



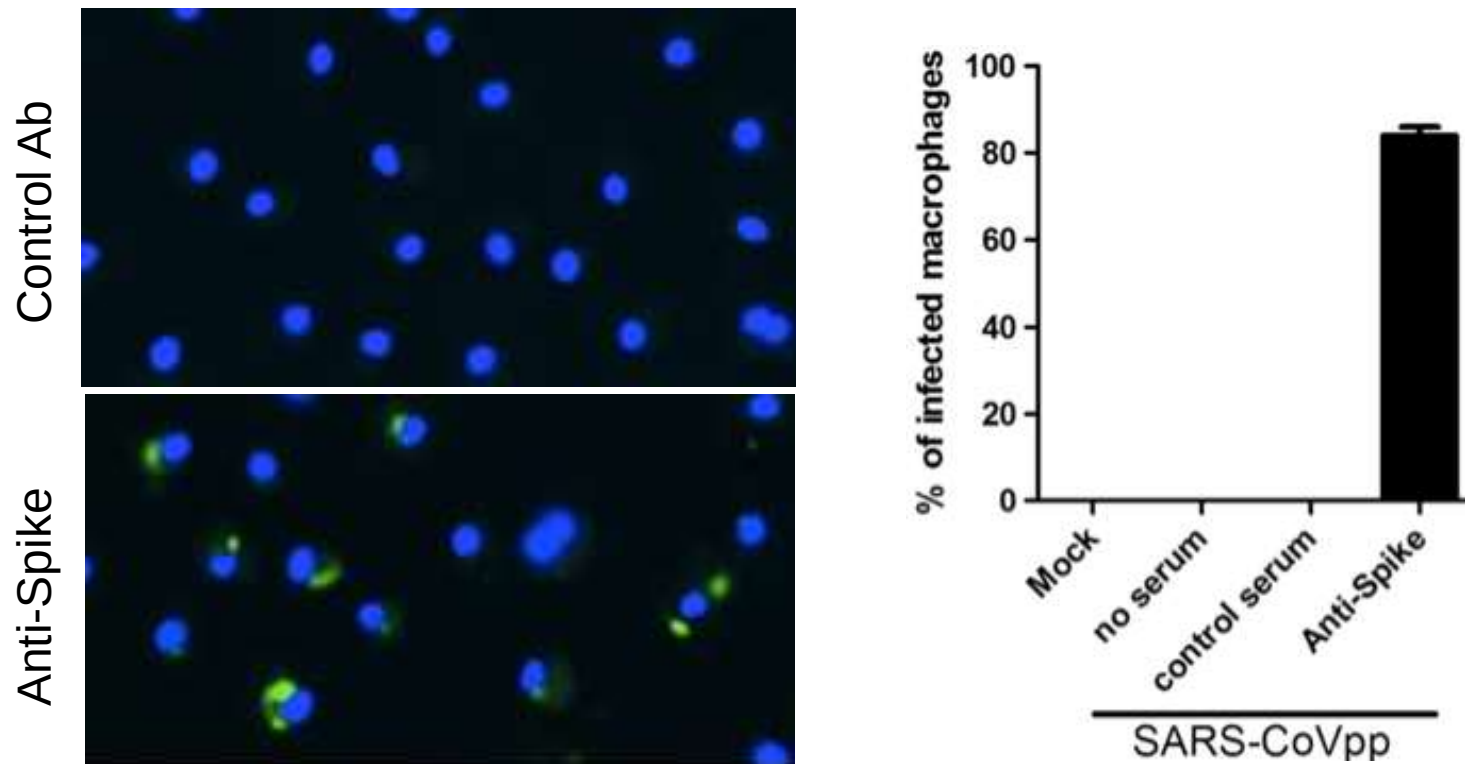
Phagocytosis, endocytosis, transcytosis

RESEARCH

Open Access

Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus

Ming Shum Yip^{1†}, Nancy Hiu Lan Leung^{1†}, Chung Yan Cheung², Ping Hung Li¹, Horace Hok Yeung Lee¹, Marc Daëron^{3,4}, Joseph Sriyal Malik Peiris¹, Roberto Bruzzone^{1,5*} and Martial Jaume^{1*}





VOLUME 21 | NUMBER 1 | JANUARY 2015, p.3-5



US may have protected from antibody seases,"

we've respon or va e not

HIV, for ex are not pr as they bind and

ne. rains of the vi l some formulations of the malaria vaccine

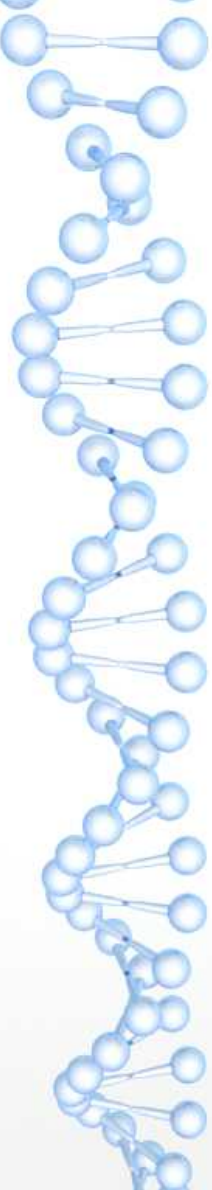
candidate, RTS, S, induce antibody at do not provide protection.



Colloque national organisé par
l'Association pour la formation des professeurs de SVT (AFPSVT)
et le centre d'accompagnement aux pratiques enseignantes (CAPE)
de l'Université Paris Diderot : PENSER, EXPERIMENTER ET
ENSEIGNER L'IMMUNOLOGIE

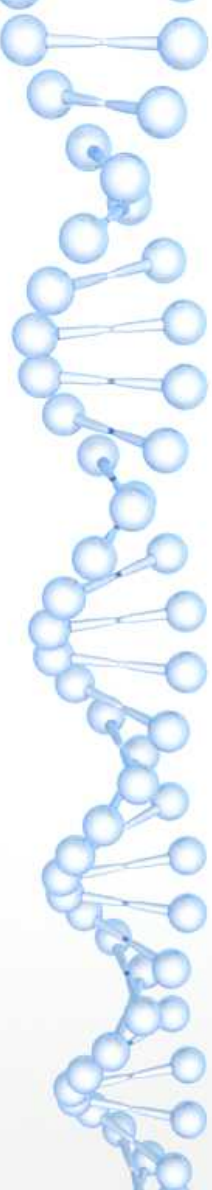
Analyse didactique des systèmes explicatifs
spontanés en Immunologie, du collège au Master.
annaig.lejossic@unicaen.fr





Une grille de lecture possible des systèmes explicatifs spontanés des élèves, en terme de registres explicatifs et d'obstacles?

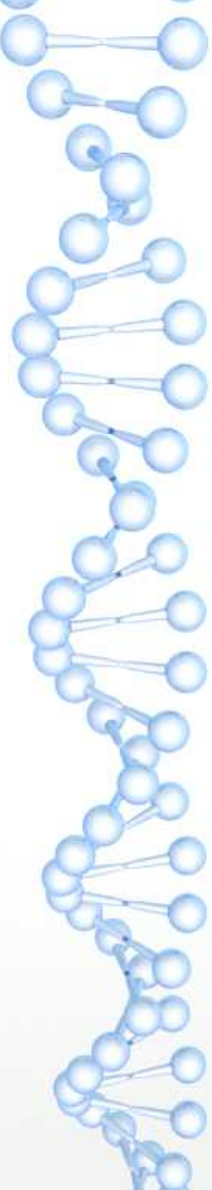
- L'immunologie est un terme récent, né au début du XX^e siècle.
- Nécessité d'un détour par une approche épistémologique des discours produits par la communauté scientifique (au sens large), au cours des temps.
- Pour comprendre les visions qui se sont construites selon les données de terrain et les conceptions associées.
- Trois paradigmes organisent les explications possibles du fonctionnement et de l'organisation du système de défenses naturelles du corps humain...Quels registres explicatifs pour quels obstacles?



Un moment clé : l'entrée dans le paradigme bactériologique

- Avant la découverte des microbes, les maladies avaient des causes magiques ou religieuses, et les épidémies observées s'expliquaient par des *souillures* ou des *miasmes*..qui infectaient simultanément un grand nombre d'individus. Le problème se posait alors de l'explication de sa propagation..
- Avec la bactériologie, suite au travaux de Pasteur (1822-1895) qui développe la théorie infectieuse, l'immunologie désigne la science des défenses de l'organisme contre les microbes, et l'immunité fut redéfinie comme un *pouvoir universel* de défense du corps humain (Pradeu, 2013).
- La virologie prendra le relais des découvertes du monde invisible au microscope, autour des années 1950.

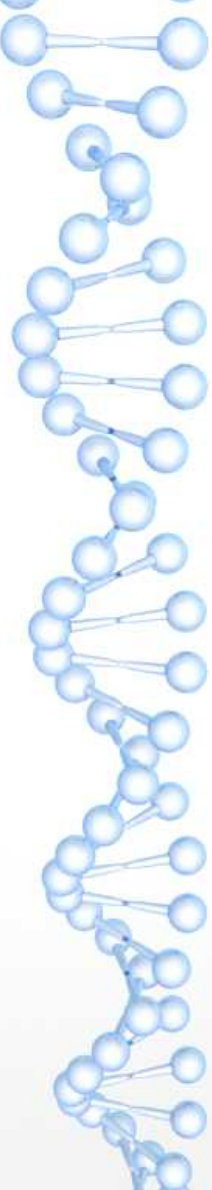
"La théorie des germes s'est ainsi bâtie sur la notion de spécificité microbienne"(Moulin, 2013).



L'entrée dans un paradigme défensif

Pourquoi la vie persiste-t-elle malgré tout dans ce monde microbien? Question finaliste

- Point de rencontre entre la bactériologie et l'immunologie
- NB : Le paradigme lamarckien a perduré jusqu'au milieu du XX^e siècle, pour expliquer leurs transformations, tant que le génome des bactéries était inconnu...
- Une cellule (école française, Metchnikoff, 1845-1916, et Pasteur) ou une molécule (école allemande, Von Behring, 1854-1917, et Ehrlich, 1884-1915) pour un microbe? La phagocytose (voie cellulaire) moins spécifique que la voie humorale, **controverse scientifique** qui a perduré malgré la découverte du complément associé aux anticorps, bien que non spécifique..
- Cette double action non spécifique et spécifique devait longtemps influencer la vision des réactions immunitaires dans l'organisme, selon des mécanismes spontanés (primo-infection) et acquis (via les travaux sur la vaccination).
- **Spécificité ou non spécificité, ainsi que inné et acquis structurent encore les discours.**
- Car l'espoir de toute la société repose sur la notion de spécificité pour diagnostiquer ou guérir les maladies infectieuses, même si des travaux comme ceux de Fleck (1896-1961) sur la Syphilis ont montré la fragilité de la réaction Ag-Ac..
- Ce qui a convaincu le sociologue des Sciences Thomas Kuhn en 1979, que les faits scientifiques sont autant des élaborations conceptuelles qu'expérimentales!

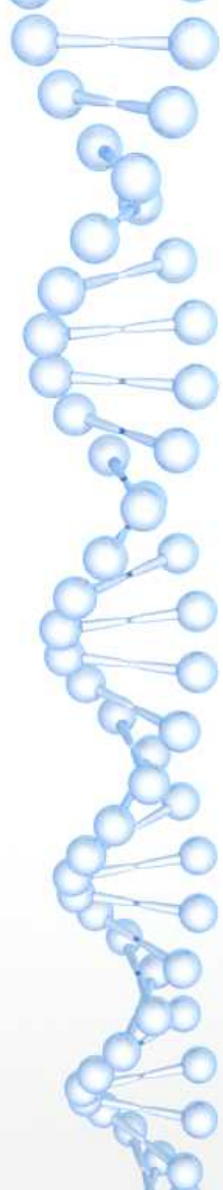


Des conditions de possibilités pour définir le système immunitaire dans l'approche défensive?

- Une **vision hostile** de notre environnement, tout ce qui est extérieur au corps est potentiellement dangereux car étranger : nécessité de sa reconnaissance et de lutter contre.
- Divers mécanismes entrent en jeu : Des barrières naturelles, une hygiène de vie, l'immunité innée (non spécifique : la voie cellulaire des *macrophages*) et l'immunité acquise (spécifique : la voie humorale des *anticorps*), sans que des mises en lien ne soient obligatoires..mais des cellules ou des molécules spécialisées...avec aussi le rôle des médicaments pour lutter contre les maladies.
- Un **fonctionnement alternatif**, ponctuel selon les attaques subies par notre organisme (vision guerrière)
- Nécessité d'une mise en mémoire en cas de second contact avec l'*intrus*

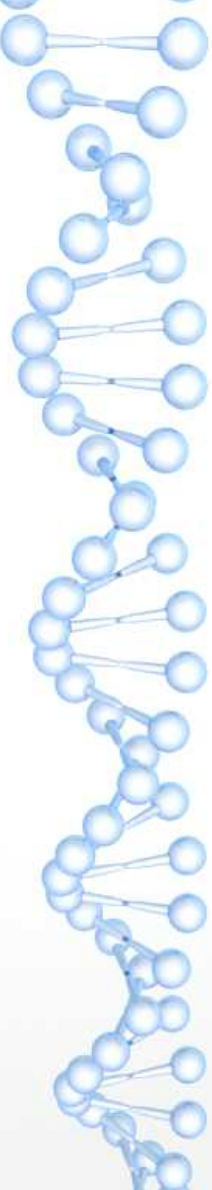
Le système est conçu dans une approche **organisationnelle**, avec des organes, structures clés, et des acteurs cellulaires ou moléculaires, sans la nécessité de régulations mais comme un système de protection nécessaire contre les agressions extérieures : « à l'intérieur des murs de la cité, les limites de la cité étant assimilées au limites du corps humain » (Rumelhard, 1990).

- Vision dichotomique qui fut renforcée par l'étude des réactions allergiques, indésirables, et celles bienfaitrices de lutte contre les microbes.



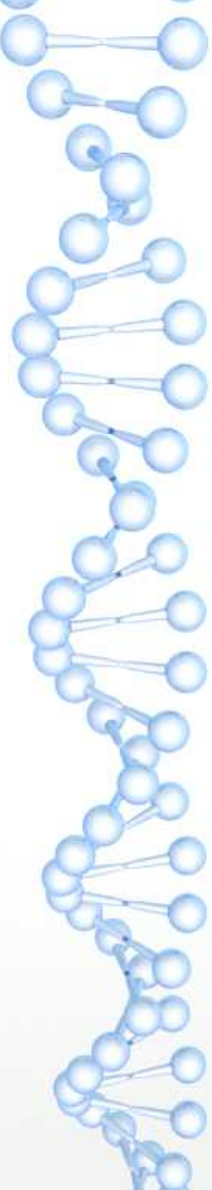
La bascule vers l'entrée dans un paradigme sélectif avec l'avènement de la biologie moléculaire dans les années 1950...

- Les travaux de Landsteiner (1868-1943) ont élargi la notion d'antigène aux *haptènes*, molécules non microbiennes, entre deux guerres. L'immunité est alors conçue comme une fonction **permanente** et non plus alternative.
- Les travaux sur les anticorps développèrent d'autres **controverses** :
 - " Les hypothèses sur leur formation ont opposé la théorie instructive, où l'antigène se moule sur l'anticorps à la demande (Pauling, 1940), à la théorie sélective (Burnet, 1959) où l'antigène stimule électivement un clone préexistant qui se multiplie. La théorie sélective a situé l'immunologie dans le courant du darwinisme contemporain et l'a durablement intégrée dans les grands débats de la biologie contemporaine" (Lecourt & al., 2010).

- 
- Les travaux sur les anticorps (Edelman, 1929-, Porter, 1917-1985) : **théorie instructive** explique que l'anticorps acquiert une spécificité en réponse au contact avec l'antigène (Pauling, 1901-1994), alors que la **théorie sélective**, opposée, prône une multiplication des anticorps provoquée par la fixation de l'antigène (Jerne puis Burnet, 1899-1985). C'est un clone de cellules mémoires qui permet de "*comprendre la survie des organismes à l'épreuve de leur milieu*"(Moulin, 2013). La sélection des clones pré-existants s'établit via des messagers de type interleukines (théorie des langages de communication).

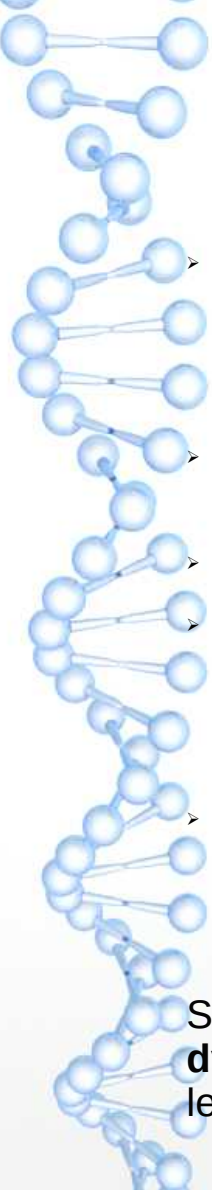
Burnet croyait aussi en un processus de sélection négative pour éliminer les cellules dirigées contre l'organisme lui-même, avec une période embryonnaire de tolérance large et une phase de maturité qui discrimine le "soi" du "non soi".

- L'immunologie élargissait son spectre d'action au delà des seuls microbes.
- Les travaux sur les anticorps monoclonaux, découverts en 1975, ont conduit à comprendre et à mettre en œuvre le "fantasme" de la spécificité absolue, soit le modèle d'une congruence totale entre l'antigène et l'anticorps, renforçant certes les connaissances sur les antigènes tumoraux ou viraux, mais au détriment du reste..



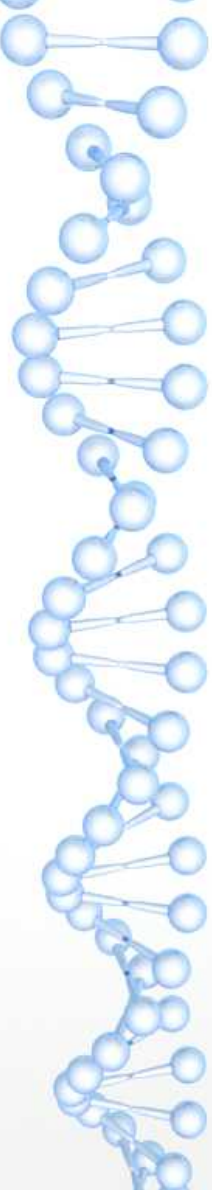
Des conditions de possibilités pour définir le système immunitaire dans l'approche sélective?

- Persistance du **couple spécificité-non-spécificité** avec nécessité de reconnaissance
- Élargissement de la discrimination soi-non soi aux molécules non-microbiennes
- L'Ag sélectionne des clones d'Ac par sa fixation : clones de **cellules mémoires** déjà sélectionnés
- Et possibilité de sélection négative selon les cas (tolérance)
- Le système est une fonction **permanente** de surveillance du soi/non soi.
- La vision reste **organisationnelle** avec des organes clés de voûte, organes lymphoïdes et hématopoïétiques, même si la nécessité de communication entre les acteurs cellulaires existe (interleukines)



Où commence alors l'infection? L'entrée dans un paradigme cognitif

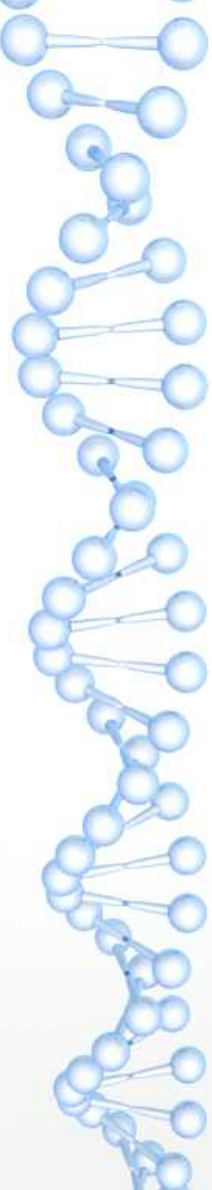
- En 1979, la réaction immunitaire de base est fondée sur une **double reconnaissance**, celle des Ag exogènes portés par des cellules spécialisées, et celle des Ag du soi portés par celles-ci aussi. D'où la signification d'une *"reconnaissance du non-soi dans le contexte du soi"* (Moulin, 2013).
 - L'immunité est dès lors reconnue comme une fonction **stable et permanente** du fait des études bactériologiques et de la découverte des *"porteurs sains"*.
 - Les termes de *"reconnaissance"* et de *"mémoire"* étaient fréquents.
 - Coutinho (1948-) propose enfin de distinguer une fonction centrale, le *core*, composé de cellules et de molécules auto-régulées pouvant interagir avec les autres systèmes, et une périphérie pathogène et de défenses anti-infectieuses. Cela a conduit à une modélisation de type réseau, aujourd'hui obsolète.
 - Finalement, la communauté scientifique débat la nécessité de reconnaître un *'soi non infectieux et un non-soi infectieux'*, alors que la tolérance du système est évolutive toute la vie, puisque notre organisme peut faire *"varier ses seuils de réponse en fonction des quantités ou des types d'Ag ou des cellules concernées"*
- Si la division est en effet trop stricte entre le soi et le non-soi alors cela prive le corps d'une **dynamique adaptative** nécessaire face à un environnement sans cesse changeant et modifiant les règles du jeu...

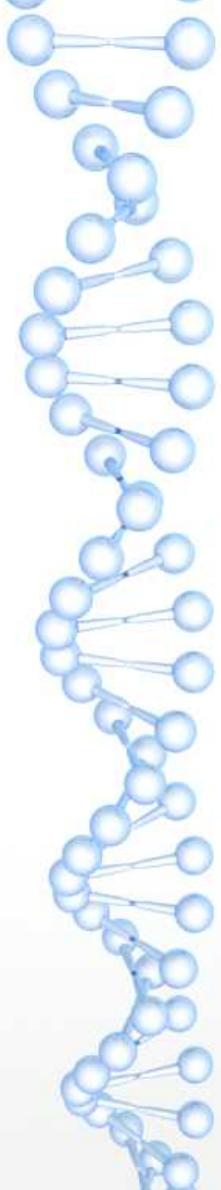


Des conditions de possibilités pour entrer dans un paradigme cognitif?

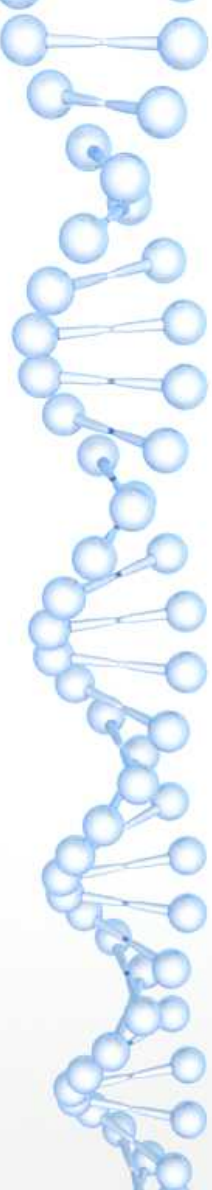
- La complexité des processus a conduit à définir le *système immunitaire* dans les années 1970, pointant les multiples interactions entre ses acteurs et avec l'environnement intérieur et extérieur, comme un système stable et permanent.
- L'apoptose fait partie de la norme, Le **système immunitaire** est conçu comme une **idée régulatrice**, avec des réactions de communications, des signaux qui s'échangent entre sites récepteurs des cellules et facteurs circulants dans le milieu (cytokines), interdépendants au plan spatial et temporel.
- Il est difficile de normer le système immunitaire. Le couple infection-immunité est un bon modèle de la maladie mais est complexe et instable ce qui est gênant conceptuellement. Tout dépend donc du contexte d'interactions molécules-récepteurs, ce qui a peu de signification à l'échelle humaine et nous projette dans la perspective de réapprendre à vivre avec le monde microbien hyperévolutif, alors que les organismes sont "*des lents progressseurs ou des non-progressseurs ou de mauvais répondeurs*" (Moulin, 2013).

En conclusion : l'entrée dans un 4ème paradigme?

- 
- L'immunologie est ainsi passée d'un paradigme fort d'un système immunitaire efficace et plus ou moins universel, à la remise en cause du primat du sujet, au bénéfice de l'étude postmoderne de son immersion dans un milieu complexe et avec lequel il a des relations instables. Les virus démontrent ainsi le flou entre l'individu et l'espèce. Ils sont un *bon modèle expérimental de l'évolution* (Moulin, 2013). La **vision écologique de la maladie** a ainsi émergé. Le concept de soi évolue de même, alors que l'organisme baigne dans un monde microbien oscillant entre pathologie et commensalisme. Microbiologie et immunologie se retrouvent fortement intriquées. Les bactéries intestinales sont ainsi un organe immunitaire et c'est bien le corps qui guérit, aidé seulement par la médecine...
 - Comment définir ce concept? Un système ouvert sur son environnement, en perpétuel remaniement, à la fois complexe et robuste car modulaire (Kourilsky, 2014): "*Le vivant présente deux faces, la vie et la survie*" est un postulat de départ qui pourrait, selon cet auteur, inspirer une manière différente d'enseigner l'immunologie...



- Ainsi, une batterie de mécanismes de défense assurent la survie et procurent une *immunité* contre les microbes pathogènes, mais aussi contre les "*ennemis de l'intérieur*" issus des erreurs de fonctionnement, comme les cancers. La conception de l'immunité renvoie à un ensemble de dispositifs dirigés tant vers l'**intérieur** que vers l'**extérieur** de l'organisme.
- Cela nous amène à dépasser la vision classique d'un système immunitaire dont le rôle serait cantonné à la seule lutte contre les agents infectieux. Ce système recouvre des dispositifs luttant contre les **hasards** de la vie , ils sont la *face cachée du vivant, celle de la survie, l'indispensable pendant de la vie*. **Diversité et spécificité** se conjuguent alors pour produire une complexité énorme, propriété du vivant. Notre système immunitaire est composé de modularité et de robustesse qui lui permet de fonctionner malgré des aléas contradictoires. Il relève d'une conception de la vie non plus comme organisation, mais comme **information** (Canguilhem, 1968).



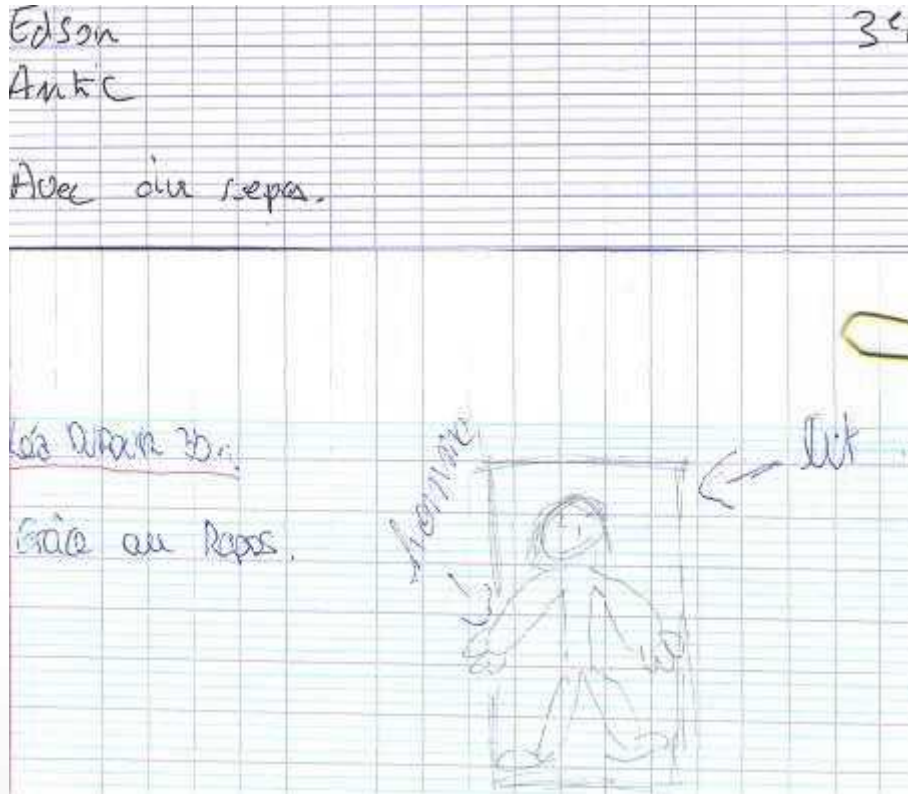
Quels sont alors les fondements des discours spontanés des élèves? Le cas des collégiens

- Dispositif d'évaluation diagnostique en amont de tout apprentissage
- La consigne : « ***Suite à une entrée de microbes dans notre organisme, comment notre corps peut-il guérir, alors qu'on ne prend pas de médicaments ? Quels sont les mécanismes de défense dans notre corps ?*** ».

Idée de Passer d'une conception du "tout médical" où les médicaments permettent d'expliquer les guérisons, à une conception immunitaire pour expliquer la lutte contre les infections microbiennes.

- Les réponses apportées par les élèves peuvent être regroupées en catégories (selon notre corpus), en fonction du registre explicatif, des raisons convoquées , et des obstacles qu'elles peuvent contenir...

On peut guérir en restant au lit : conception *magique* de la guérison



obstacle anthropocentrique :
l'homme guérit tout seul

Rex non immunitaire

Le rôle prépondérant des globules blancs

- Soit associés à de bons microbes pour nous défendre, soit jouant le rôle de barrière

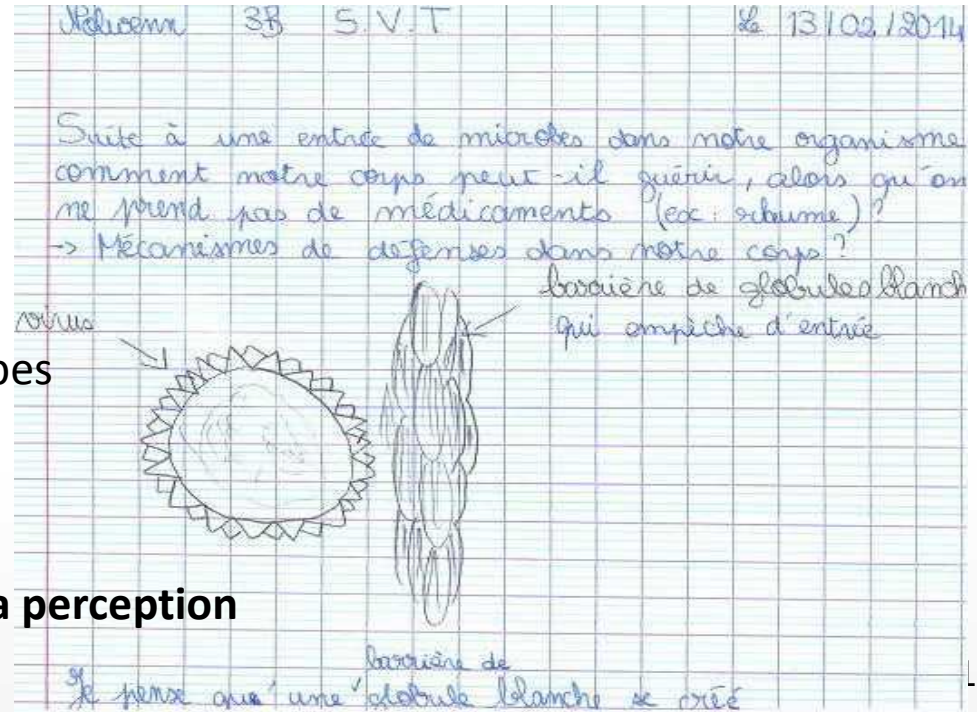
Le corps peut se défendre grâce aux globules blancs, et à certains microbes qu'on a dans le corps, qui sont pas dangereux, au contraire ils aident à défendre le corps quand on attrape une bactérie ou un virus.

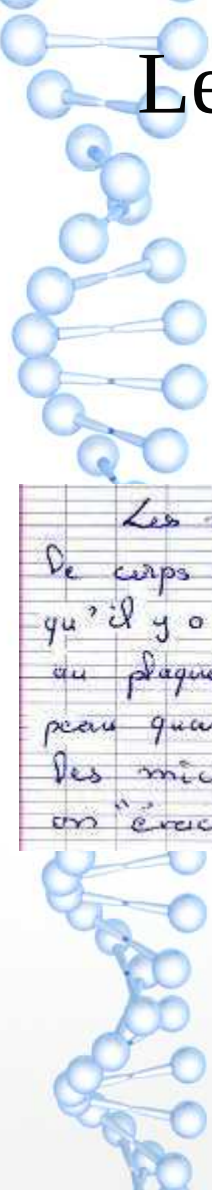
Il est question ici de se défendre contre les microbes

En empêchant l'entrée des virus. On peut parler de Rex **défensif**, si on compare cette barrière à un « bouclier ».

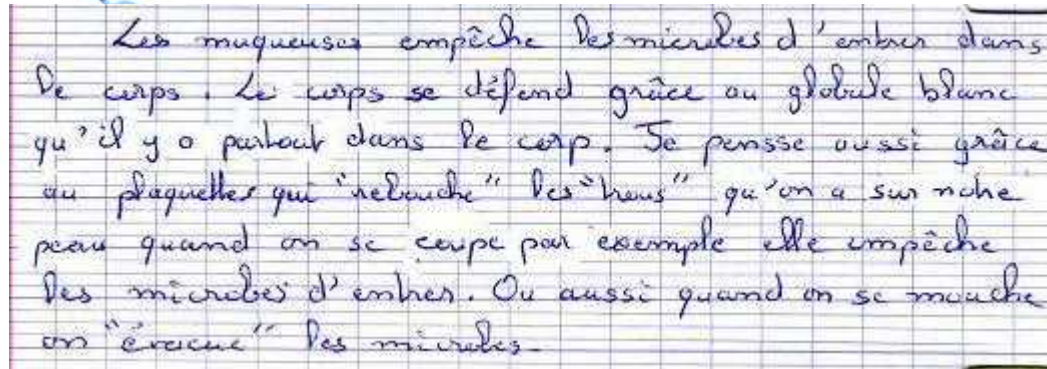
Conception immunitaire, **obstacle du primat de la perception**

Et de **la pensée catégorielle** (vision homogène du Macro et du microscopique)..





Le concept de barrière élargi aux muqueuses,
aux plaquettes. La défense par l'action
mécanique de se moucher ..et les GB,
omniprésents...



Les muqueuses empêchent les microbes d'entrer dans
le corps. Le corps se défend grâce au globule blanc
qu'il y a partout dans le corps. Je pense aussi grâce
aux plaquettes qui "nettoient" les "blessures" qu'on a sur notre
peau quand on se coupe par exemple elle empêchent
les microbes d'entrer. Ou aussi quand on se mouche
on "évacue" les microbes.

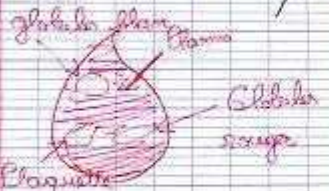
Rex défensif, construit à partir

*« du couple organisme/agent pathogène que
soutient la métaphore guerrière de l'attaque et
de la défense » (Rumelhard, 2005).*

Obstacle du primat de la perception où les
microbes sont conçus comme étant des "ennemis"
de notre santé, **obstacle de la pensée catégorielle**
avec une vision homogène du macroscopique et
du microscopique.

Rôle de la fièvre et des GB

Hypothèse : Il y a un mécanisme de défense dans notre corps ou plus précisément dans le sang.



Dans une goutte de sang (composée du plasma, des plaquettes, des globules rouges et des globules blancs).

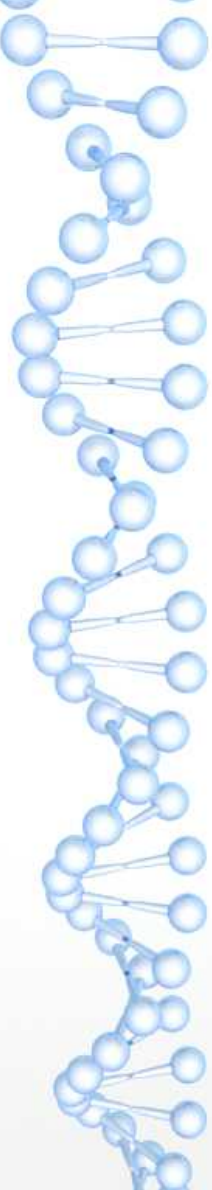
Puisque le Plasma permet de contenir les autres composants, les Plaquettes permettent de coaguler le sang, les globules rouges permettent de stocker l'oxygène et de le transporter, alors il reste les globules blancs, qui je pense alors ont plutôt un rôle défensif. Je pense cela car les bactéries (appelées barilles) ont besoin de ressources alors, ils attaquent les globules rouges et les globules blancs. Il peut arriver que les globules blancs demandent au cerveau de monter la température (la fièvre) pour détruire plus facilement les bactéries.

Rex défensif : les bactéries s'attaquent aux GR riches en ressources, défendus par Les GB qui peuvent demander au cerveau d'augmenter la température pour aider à les détruire

Obstacles du primat de la perception Et anthropocentrique (les acteurs sont perçus comme des guerriers)

Obstacle de la **pensée catégorielle**

La vie est conçue comme une organisation de cellules victimes ou combattantes..



Comparaison avec les systèmes explicatifs spontanés des élèves de TS

- Même dispositif envisagé : évaluation diagnostique avant tout apprentissage
- La consigne proposée : choix d'une mise en situation pour impliquer les élèves (situation de motivation) via une mise en contexte par des données de type *épidémiologique*. Volonté de creuser les connaissances avec les notions de microbe et de résistance, puisque ces élèves ont déjà abordé l'immunologie en 3ème..

Certaines maladies comme la diphtérie, par exemple, peuvent entraîner la mort de milliers d'individus (plus de 10 000 enfants par an en France à la fin du 19ème siècle). **Comment expliquer que certains individus vont guérir suite à une infection microbienne, alors qu'ils ne prennent pas de médicaments?**

La réponse est demandée sous la forme d'un texte qui explique ce qu'est un microbe, selon vous, et comment l'organisme peut guérir suite à une contamination? La réponse doit aussi être illustrée d'un ou plusieurs schémas qui expliquent comment l'organisme peut guérir suite à une contamination microbienne.

Il est précisé qu'il n'y a pas de traitement médical dans cette situation. Néanmoins, certains individus, à l'issue de leur guérison, deviennent résistants à cette maladie. Comment expliquer l'apparition de cette résistance? Rédigez un texte explicatif de la notion de résistance à la maladie.



Peu ou pas d'explications

Un microbe est un petit organisme microscopique qui peut déclencher une maladie en entrant dans notre corps. Pour guérir suite à une contamination, l'organisme fait appel à ses défenses immunitaires.

Les défenses immunitaires ont appris à combattre le microbe, qui fait que certains individus sont résistants.

microbe: c'est une bactérie qui contamine l'organisme.

Les microbes peuvent être détruits avec des médicaments, ou avant d'attrapper la maladie on peut faire un vaccin qui lui envoie des cellules de la maladie en petite dose pour préparer les anticorps.

Les patients deviennent résistants à certaines maladies car les cellules de celles-ci meurent après s'être déclenchée une fois. (comme la varicelle)
Pour guérir nous avons des barrières naturelles



On retrouve le Rex défensif :

Avec le verbe *combattre*, la guérison est possible par les médicaments ou les vaccins qui envoient des cellules et prépare des anticorps (pour la lutte)

La résistance s'explique par la mort des cellules infectées et l'existence de barrières..

Obstacles de la *conception du tout médical* , du primat de la perception, anthropocentrique et de la pensée catégorielle.

Prépondérance des GB et nécessité de mémoire

Un microbe (micro-organisme) est soit un virus, soit une bactérie, soit une toxine. Les virus se développent dans des cellules pour s'y multiplier tandis que les bactéries se développent dans le sang. Les globules blancs (lymphocyte) sont chargés de défendre l'organisme. Il existe plusieurs types. Certains lymphocytes "gardent en mémoire" des informations sur ces microbes pour mieux lutter dans le futur contre eux, ce qui explique l'acquisition de la résistance.

Distinction virus/bactérie/toxine

Défense assurée par les GB

Résistance car mémoire des lymphocytes pour *mieux lutter* dans le futur

Un microbe est une particule infectieuse qui va aller contaminer les cellules du corps humain. Suite à une contamination, l'organisme peut guérir suite à ses défenses naturelles qui stoppent la progression du microbe donc de la contamination. Certains individus, à l'issue de leur guérison deviennent résistants à cette maladie. Cela est dû au fait que les globules blancs reconnaissent le microbe directement donc il est détruit sans pouvoir faire sa contamination.



le microbe ne peut pas se fixer

Résistance car les GB reconnaissent le microbe directement (schéma) et le détruisent pour éviter le pire..

Rex défensif

Nécessité de mémoire

On retrouve les mêmes obstacles



Hygiène de vie et rôle dominant des anticorps

- Un microbe est une bactérie

✓ Certains individus peuvent guérir suite à une infection microbienne car leurs conditions de vie sont meilleures que d'autres. * Il y a des barrières naturelles qui se créent, l'apparition de la résistance s'expliquent grâce au système immunitaire

* mais aussi grâce au système immunitaire et aux anticorps.

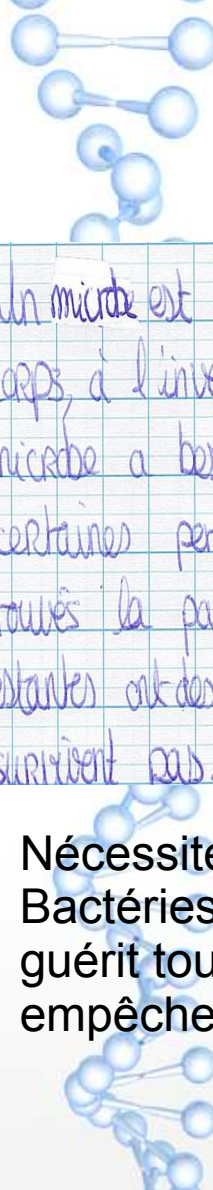
Conditions de vie (hygiène) et existence de Barrières naturelles et d'anticorps expliquent La guérison et la résistance

Rex défensif et mêmes obstacles

Un microbe est un micro-organisme; lorsqu'il pénètre dans le corps il peut provoquer un dérèglement. Si l'on est en contact avec un objet sale avec plein de microbes, on peut tomber malade.

Tout organisme réagit différemment selon le microbe présent. L'organisme produit des anticorps qui tuent le microbe. Certains organismes ne produisent pas assez d'anticorps et ont du mal à se soigner. Le système immunitaire est plus ou moins efficace selon l'individu. Suite à la production d'anticorps suffisante à la guérison d'un individu, son corps a "compris" comment lutter contre ce microbe.

Maladie si contact avec un objet sale, les anticorps *tuent* le microbe, résistance si en Quantité suffisante et le corps a compris ..



Anticorps (voire mutation) et nécessité de reconnaissance, de mémoire

Un microbe est un être vivant qui s'infiltre dans le corps, à l'inverse du virus qui guérit tout seul, le microbe a besoin d'antibiotique pour partir, seulement certaines personnes ont certains anticorps qui ont trouvés la parade pour ne pas être détruits, les cellules restantes ont des mutations et donc les microbes ne survivent pas.

Nécessité des antibiotiques contre les Bactéries alors que pour les virus le corps guérit tout seul. Les cellules mutent ce qui empêche la survie des microbes

- x Les microbes sont des éléments qui peuvent selon leur nombre et leur caractéristique, nuire de manière plus ou moins à l'organisme. Ce sont des éléments contagieux, ^{importante} qui peuvent lors de la contamination, avoir des conséquences plus importantes qu'au départ.
- x L'organisme peut guérir suite à une contamination si il est résistant, si il possède plus d'anticorps
- x Cette résistance apparaît grâce à la production d'anticorps qui s'est produite lors de la maladie. Le corps, ayant déjà eu cette maladie, sait comment empêcher son retour.

Les microbes peuvent nuire
Si plus d'anticorps alors résistance
Mémoire du corps qui *sait*

Rex défensif et mêmes obstacles

Lutte mécanique, phagocytose et anticorps

Dans le cas de la dysphagie, le microbe est une bactérie.

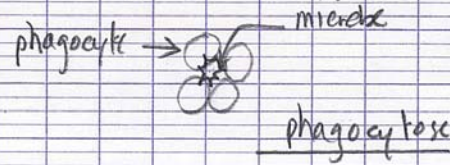
Dans une infection, nos antibiotiques aident la destruction de ces bactéries. Les bactéries les cellules du corps (les globules rouges principalement). Pour se défendre, le corps a développé techniques comme les vomissements, fièvres, éternuements pour tuer ou expulser ces microbes. Il dispose aussi de globules blancs bactériophages.

Défenses par les vomissements, fièvres,
Éternuements pour expulser les microbes
Les GB phagocytes *détruisent* les micro
organismes étrangers

Résistance par les anticorps qui ont appris
À *détruire* les microbes et reproduisent
La démarche nécessaire..

Rex défensif là encore
Mêmes obstacles

des leucocytes (globules rouges particuliers), les phagocytes agissent lors de la phagocytose par détruire les micro organisme étrangers. Les phagocytes adhèrent à la bactérie et la détruisent. Grâce à cette action, l'organisme peut guérir de la contamination.



À l'issue de leur guérison, certains individus deviennent résistants car leur anticorps ont appris à détruire le microbe et reproduire la démarche nécessaire pour détruire le microbe.



Détection de l'étranger(Ag) bloqué par les Ac produits par les lymphocytes, d'autres GB agissent aussi

Nous allons voir ce que c'est qu'un microbe. Un microbe est une substance étrangère au corps, c'est une bactérie ou un virus qui contamine une partie du corps. Nous avons dans notre organisme un système immunitaire qui réagit tout de suite à l'attaque d'une cellule ou substance étrangère à l'organisme. En effet nous avons des organes comme la moelle osseuse ou d'autres qui nous défendent. Ces organes vont agir en premier sur l'infection microbienne. A la suite de ça nous avons également des anticorps. Ces anticorps sont fabriqués par les lymphocytes, ce sont les lymphocytes qui vont bloquer les antigènes pour ensuite les neutraliser. Les antigènes se sont les substances étrangères au corps. Nous avons également les globules blancs (leucocytes) qui nous défendent. Grâce à ce que ~~contient~~ notre corps, nous pouvons guérir suite à une contamination.

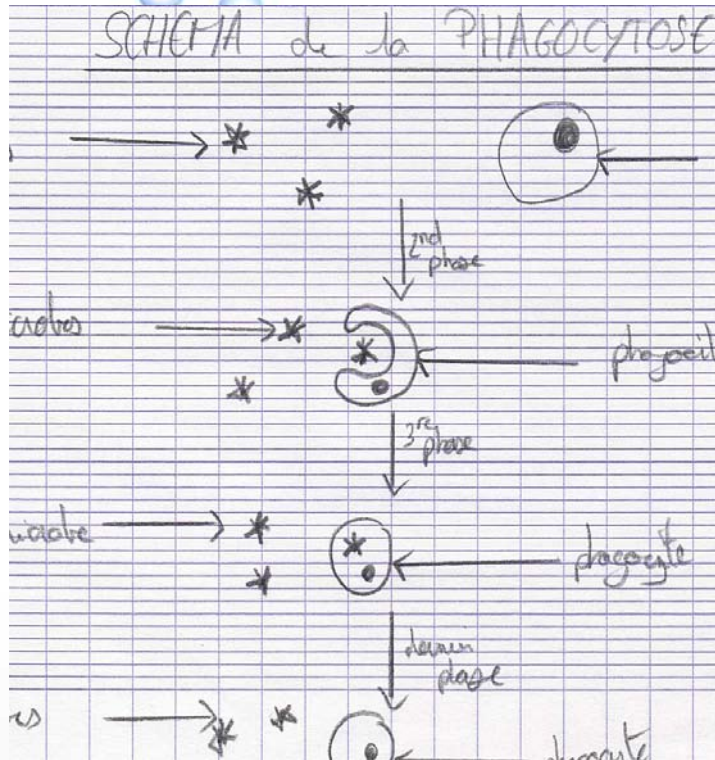


Nécessité de reconnaissance de l'étranger (Ag)
Le corps réagit à une *attaque*

Des organes TQ la moelle osseuse nous défendent en premier, puis les Ac bloquent et neutralisent les Ag..

Rex défensif
Mêmes obstacles

Spécificité des microbes reconnue par les Ac (dans les ganglions), phagocytose, mémoire



Il existe deux possibilités :

- un vaccin a été injecté, les anticorps reconnaissent le microbe et le neutralisent. L'organisme est protégé.
- le patient a déjà eu la maladie, les globules blancs et les anticorps ont reconnu le microbe à son entrée dans l'organisme et le tuent, le rejetant hors de l'organisme.

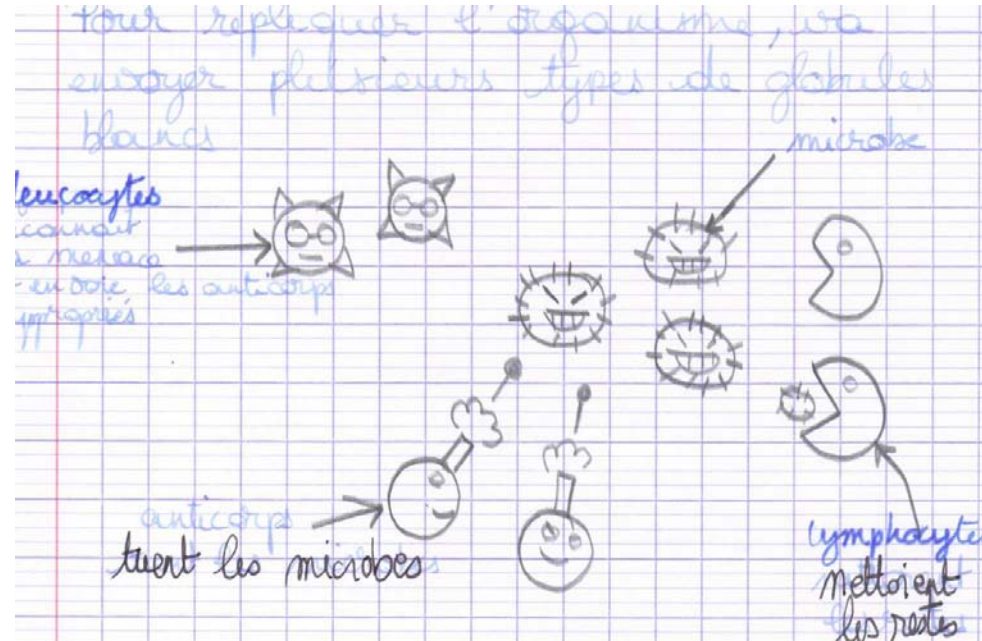
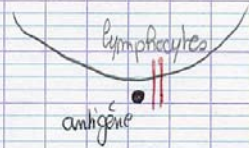
Des élèves disent que les microbes évoluent et sont *Partout autour de nous*, GB leucocytes, lymphocytes et phagocytes ainsi que AC interviennent *en cas de Menace*, puis restent dans les ganglions et seront réutilisés en cas de nouvelle menace (résistance)
Rex défensif et mêmes obstacles

Phagocytose par les GB, élimination des déchets

Résistance si vaccin ou GB et Ac reconnaissent car on a déjà eu la maladie, et le détruisent

Reconnaissance du corps étranger (Ag) par les lymphocytes B et T, les Ac vont éliminer l'Ag

Un microbe (ou virus) est une bactérie que le mécanisme reconnaît comme un corps étranger à éliminer.
Suite à cette contamination l'organisme va libérer des lymphocytes T et B. Connu sous le nom d'anticorps les lymphocytes B vont éliminer cet antigène. Si l'on ajoute à ces lymphocytes un vaccin dit à longue durée donc les lymphocytes B reconnaîtront l'antigène et ne laissera pas la contamination se développer. La présence des lymphocytes suffit alors il n'y a pas besoin de la prise de médicaments.



Envoi de GB adaptés

Le vaccin explique la résistance (mémoire)

Nécessité de la reconnaissance

Les Ac vont éliminer l'Ag

Rex défensif

Obstacle antropocentrique illustré ici (renvoie au finalisme)

Ainsi que les deux autres déjà cités



Un bilan intermédiaire :

- Les élèves de collège ou de lycée ont tous un **registre explicatif de type défensif** avec :
- Des *barrières* physiques et/ou mécaniques peuvent être évoquées, ainsi que la fièvre, ou encore l'hygiène de vie peuvent être évoquées
- Soit la voie de la *phagocytose* (GB) soit celle des *Ac* qui prédominent comme armes utilisées pour lutter ponctuellement contre les microbes, dans tous les cas, il n'y a pas de mise en lien entre l'inné et l'acquis
- La nécessité de la reconnaissance et donc de la spécificité est construite au lycée/à la notion d'Ag
- La nécessité de la mémoire est souvent évoquée pour expliquer la résistance (notamment le rôle des vaccins)
- **On retrouve de manière récurrente les mêmes obstacles** : obstacle du primat de la perception où les microbes sont conçus comme étant des "ennemis" de notre santé, les microbes sont perçus comme "mauvais" ou "bons", obstacle anthropocentrique où les acteurs sont assimilés à des combattants, comme les images du registre guerrier, mais aussi l'obstacle de la pensée catégorielle avec une vision homogène du macroscopique et du microscopique (penser que la discrimination est fondée sur la géométrie ou la taille différente des agents infectieux par rapport à celle de nos cellules, le diamètre d'une cellule humaine est de 5 à 20 microns, à comparer à 0,01 à 0,04 pour les virus, et 0,5 à 2 pour les bactéries..). **L'obstacle du finalisme est omniprésent. Le finalisme est donc l'idée que les choses se produisent à cause du but à atteindre. La finalité est la réponse à la question pourquoi, par opposition au comment. Rechercher une finalité aux choses qui nous entourent semble être une tendance qui nous est naturelle. Kant donne une solution dans La critique de la faculté de juger : il ne faut pas se passer de la compréhension de la fonction d'une structure que nous apporte l'idée d'une fin, mais cela ne nous autorise pas à dire que la nature a créé cette structure dans le but de remplir cette fonction.**
- **La vie est conçue comme une organisation**, composée d'acteurs, organes, microbes, cellules et molécules, mais sans régulations entre eux, dans un mode de fonctionnement alternatif..

Qu'en est-il des étudiants de Master? même dispositif que les TS...

Par qu'un organisme guérisse suite à une contamination, il a
mettre en place de lui-même des moyens pour se débarrasser du
microbe → il faut détruire le microbe.

Par cela, il faut que notre organisme le reconnaisse comme un
intrus, un danger, et tente de le détruire : par lyse du
microbe → la cellule ne le reconnaît comme intrus et le
dégrade → grâce à des cellules macrophages(?!).

Résistance à la maladie : reconnaissent le microbe : ne le laisse
pas s'installer ; attaque le microbe bien plus tôt que lors
de la 1ère infection ; le reconnaît immédiatement comme étranger

Rex défensif : il faut *détruire* le microbe (=agent infectieux), peuvent muter

Les allergies peuvent être évoquées

Nécessité de reconnaissance de l'intrus

Voie des macrophages (phagocytose)

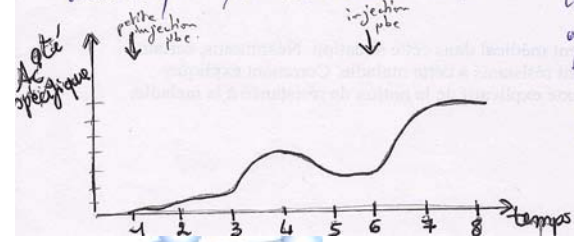
Résistance variable selon les individus

Les mêmes obstacles que les collégiens ou les lycéens!

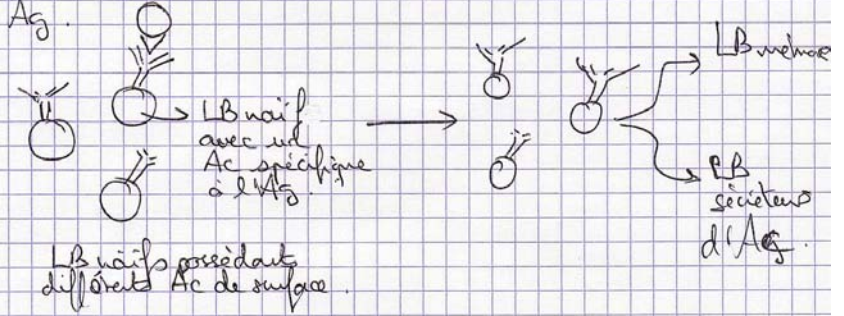
maladie, absence de symptôme...), cela va dépendre si l'individu a déjà été en contact avec cette source pathogène qui va lui faire acquiescer une défense plus forte envers celle-ci. L'altération des conditions de vie suite à une guerre, une catastrophe naturelle... va favoriser la propagation d'une source pathogène.

L'idéal pour être le mieux protégé à une infection pathogène est de l'avoir déjà cottoyé à petite dose par le passé afin de préparer le système immunitaire spécifique à ce pbe, qui sont la production d'anticorps (Ac) qui neutralisent le pbe.

Le fait de mettre l'organisme en contact avec la source pathogène lui permet par la suite de réagir plus vite et plus fort à cette dernière si elle réapparaît.



Ces lymphocytes B (LB) sont dits d'abord naïfs, puis deviennent LB mémoire ou sécrétent d'Ac spécifiques au contact avec de l'Ag.

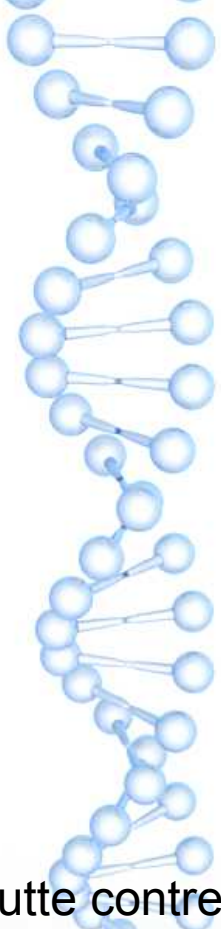


Enfin, ensuite la spécificité des LB augmente encore. En effet, plus les Ac de surface sont spécifiques à l'Ag, plus ils sont sélectionnés.

L'altération des conditions de vie favorise la propagation des microbes qui sont reconnus par des Ac spécifiques, produits par des LyB (naïfs puis mémoires) qui le neutralisent, en se liant aux Ag

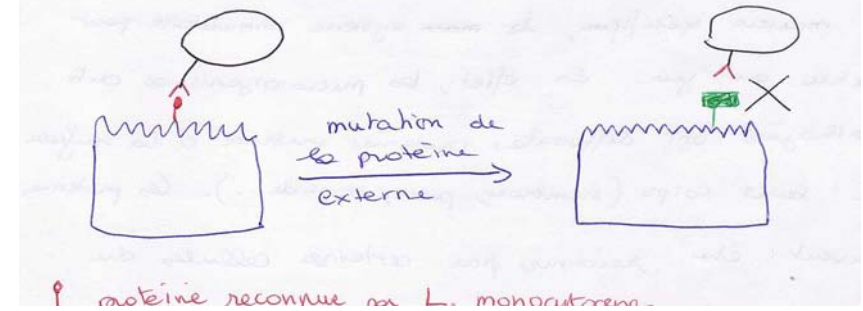
La mémoire explique la résistance car elle permet une production accrue d'Ac

Même registre explicatif que pour le secondaire..mais par la voie humorale cette fois, Ac membranaires cités, conception parfois hygiéniste!



Certaines bactéries comme Listeria monocytogenes ont besoin d'une protéine présente à la surface des cellules épithéliales afin d'être endocytée.

Le corps parvient parfois ponctuellement à muter cette protéine afin que Listeria monocytogenes ne soit plus phagocyté.



Lutte contre l'étranger (non soi) /soi par la voie de la phagocytose, et système du complément
Car reconnaissance des microbes par leurs PAMP'S

Et le recrutement d'Ac spécifiques des Ag

La résistance est liée à la mémoire

Pas de lien entre les deux

Encore un Rex défensif!

l'organisme met en jeu 2 types de défense : la défense "innée" et la défense "acquise".

La défense innée englobe les protections physiques (épiderme, muqueuses, liquides corporels) qui visent à protéger l'organisme contre l'entrée des pathogènes ; mais ici nous parlons du cas où l'organisme est déjà infecté. Il comprend également les moyens non sélectifs d'élimination des pathogènes. En effet, des cellules phagocytaires comme les macrophages peuvent reconnaître les individus pathogènes, les absorber grâce à leurs pseudopodes et poursuivre leur dégradation via les lysosomes.

les macrophages peuvent également induire la libération de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines -
 mastocytes - chimiotactisme - histamine libérée - vasodilatation par mastocytes.

schéma défense innée
 → RI

2) défense acquise

reconnaissance Ac
 définition Ac
 produit par LB - plasmocyte - LB mémoire
 LT, LT helper.

schéma lymphocytes B
 → produit Ac
 → LB mémoire

Si les individus ont ce SI, on explique que certains résistent mieux, et en deviennent résistants à la maladie ?
 → LB mémoire

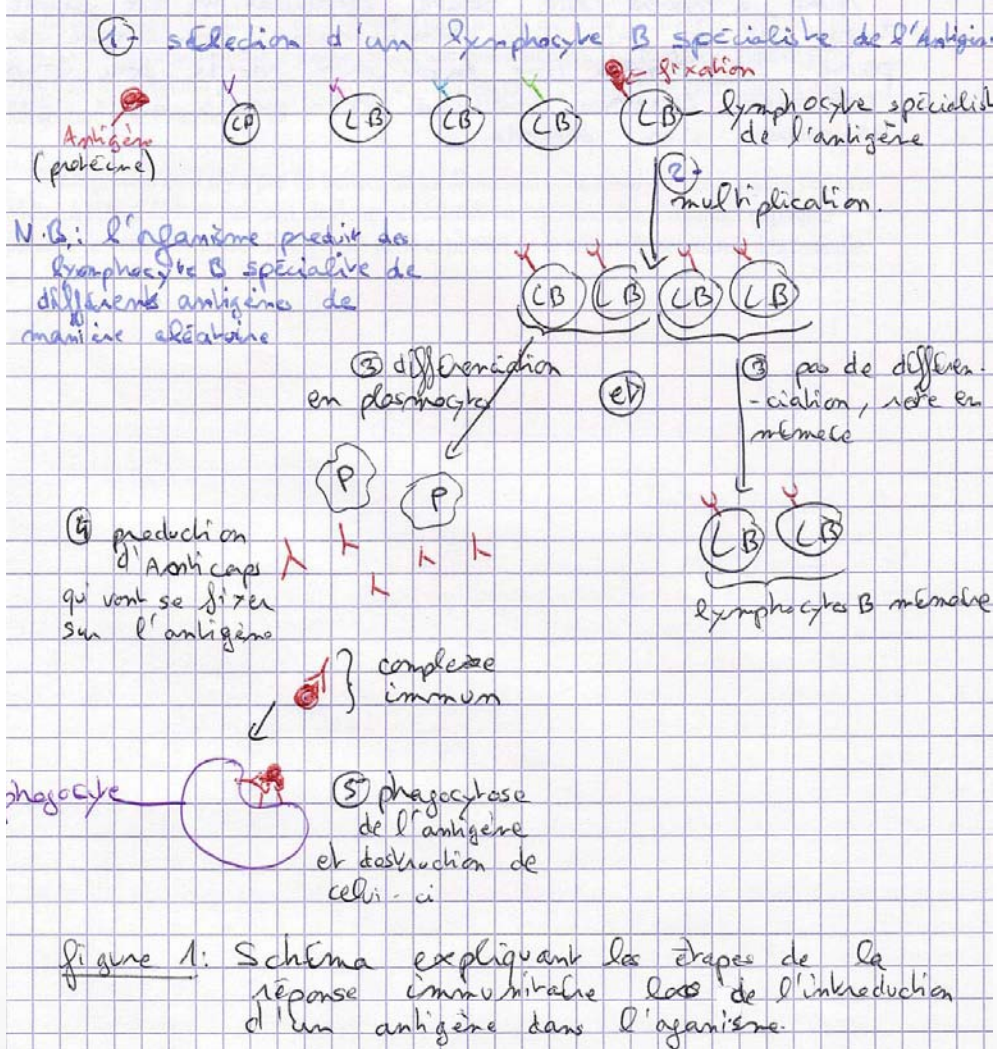
Défense innée avec les protections physiques, les macrophages ou les cellules dendritiques non spécifiques

et la réaction inflammatoire...

Défenses acquises ou adaptatives avec LyB, mémoire (résistance) ou plasmocytes donnant des Ac

Et avec des LT et Lth

Pas de lien entre les deux



L'Ag sélectionne un LyB spécifique ce qui
 Provoque son clonage pour une partie mémoire
 (d'où la résistance, principe des vaccins)
 une autre qui se différencie en plasmocytes
 Qui secrètent des Ac, complexe immunitaire
 Ensuite phagocyté
 Pas de voie innée
 Pas de voie cellulaire
 Pas de mise en liens

Rex sélectif ? :

Sélection clonale des LyB avec couple
 Ag/spécificité
 La résistance dépend de l'histoire immunitaire
**Obstacle du primat de la perception et de la
 Pensée catégorielle**
 Le système fonctionne-t-il en permanence?

La voie des macrophages et cellules dendritiques
Pour détruire l'Ag, associé au complément,
Donne une reconnaissance directe de l'AG par
les LyB activés, différenciés en plasmocytes, qui
sécrètent alors des Ac spécifiques, complexes
immuns, les LTCD4 après contact, s'activent et
sécrètent des IL2, ce qui active en retour les LB
et les LTCD8 spécifiques

Grande diversité de récepteurs des LB et LT
Certains lymphocytes deviennent des cellules
Mémoires (réaction plus rapide en cas de second
contact avec l'Ag pathogène)

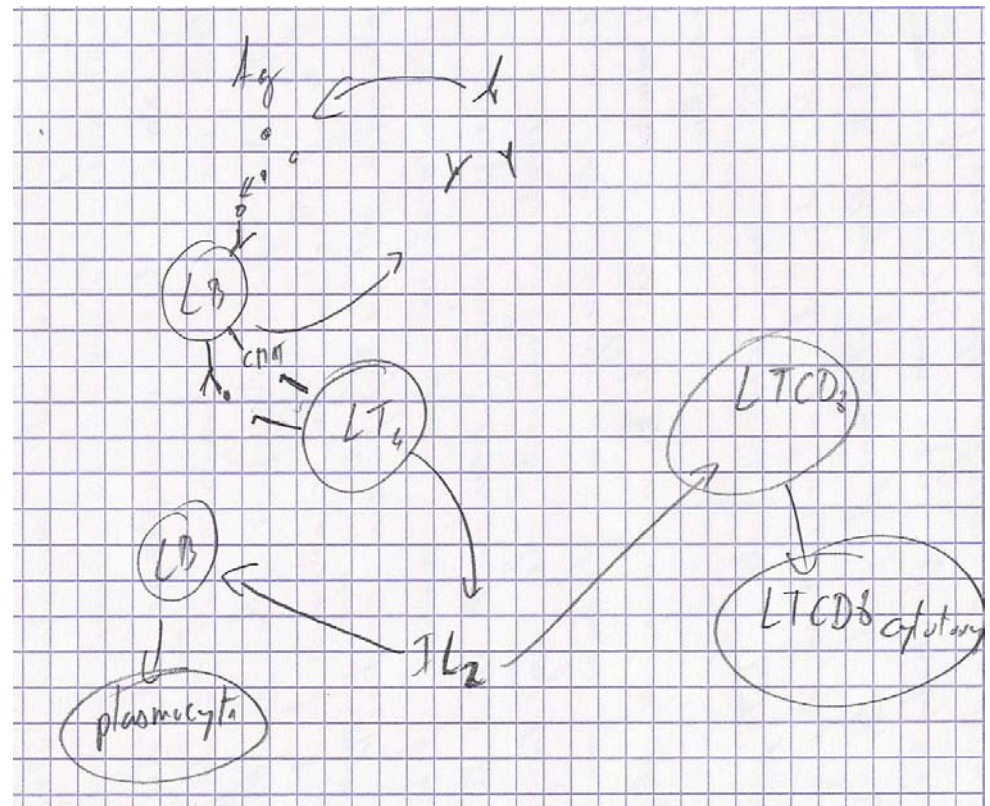
Coopération cellulaire

Approche sélective

mêmes obstacles

Permanence du système?

La vie est-elle conçue comme une information?



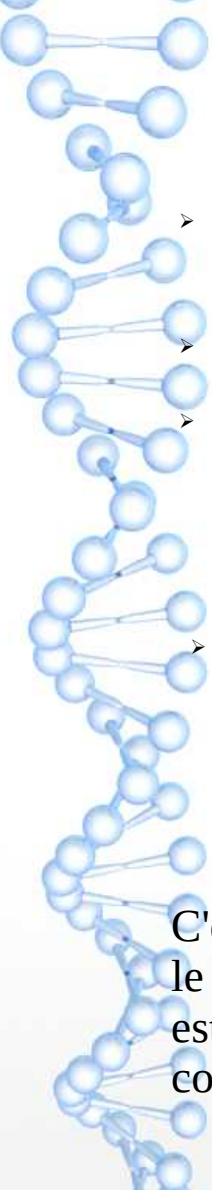


Concevoir un projet d'enseignement en 3ème?

- Comment faire passer les élèves d'un registre défensif à un registre cognitif?

Un problème visé possible : Comment expliquer que le corps humain peut être préservé ou guérir d'une infection microbienne alors que notre environnement est en permanence très riche en micro-organismes?

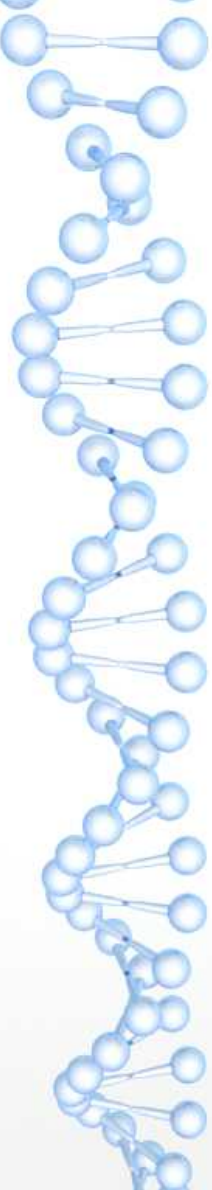
- Des obstacles masquent le problème dans un premier temps (ED des SI des élèves)
- La démarche d'investigation pour construire la prévention de la contamination (définir les micro-organismes et s'ils sont pathogènes ou pas, asepsie, antisepsie, vaccination, sérodiagnostic et préservatif, prophylaxie), et explication du rôle des antibiotiques .
- La démarche d'investigation pour expliquer comment le corps réagit en cas d'infection microbienne (voie innée et voie adaptative humorale ou cellulaire).



Les limites du programme de collège :

- Les virus sont présentés comme des micro-organismes ce qui est discutable. (agents infectieux)
- L'approche des voies de prévention pourrait paraître assez hygiéniste ..
- La vision des défenses naturelles est réduite à la phagocytose simplifiée et aux mécanismes d'action simplifiée des anticorps produits par les lymphocytes B et à ceux des lymphocytes T, selon les deux types d'agents infectieux reconnus. Il ne faut pas traiter des coopérations cellulaires, bien que le cas du SIDA soit prescrit dans le BO...
- La vision à construire n'est pas systémique, et le principe de la vaccination permet certes d'introduire le concept de mémoire immunitaire, mais de façon "catégorielle" (stockage de cellules mémoires) et non pas dynamique. Le BO précise que la connaissance des différentes phases de la réponse immunitaire n'est pas à construire. Ainsi, le système de régulation est hors de propos, ni l'approche réflexive du soi/non soi.

C'est la notion de protection et de prévention qui est privilégiée dans les intentions du BO (voir le document ressources pour la classe de 3ème du collège, 2009 p.5-6). La notion de résistance est apportée par une vision protectrice du système immunitaire, et l'inflammation est conçue comme un symptôme. **Comment montrer que le système immunitaire agit en permanence?**



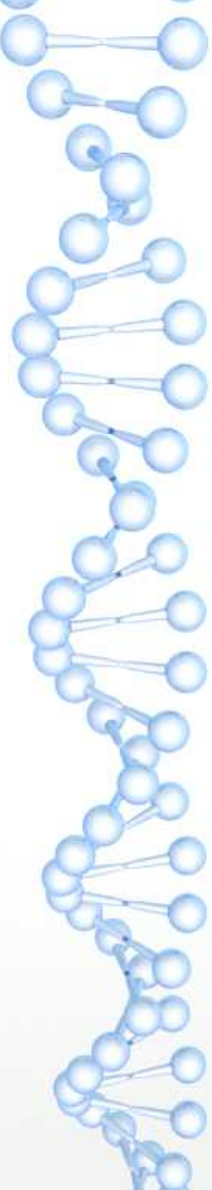
De forts enjeux sur les moments de structuration de la notion de système immunitaire

- **Les capacités visées** (BO 2008) : Être capable de recenser et d'organiser des informations et de réaliser un protocole d'observation ou d'expériences, pour expliquer les principales réactions immunitaires et les méthodes de prévention des risques infectieux. Savoir situer dans le temps les découvertes relatives aux antibiotiques et aux principes de la vaccination.
- La démarche expérimentale d'investigation semble un outil privilégié...



Les nécessités à construire?

- Manipulation pour pointer une grande diversité des microorganismes, des effectifs impensables à l'échelle humaine, test des doigts de la main par ex., contradiction avec aussi la flore intestinale.. : pathogène ou pas..Le système doit fonctionner en permanence : **distinguer ce qui relève de la microbiologie de ce qui relève de l'immunologie..**
- **Reconnaissance, spécificité et mémoire** : un vocabulaire guerrier, pourquoi pas ? Si il ne renforce pas les obstacles, mais est au service d'une vision de lutte pour éviter la contamination, voire la notion de risque infectieux, **les réponses adaptées du SI** : innée et/ ou adaptative (cas des allergies, permet d'élargir les réactions immunitaires au monde non microbien, anaphylaxie ; ou cas des maladies infectieuses virales ou bactériennes, prophylaxie, éducation à la santé et à la citoyenneté...)
- Le cas des **porteurs sains** permet d'introduire la notion d'adaptabilité du système et renforce la nécessité de sa permanence dans un **monde microbien évolutif**, nécessité de la mémoire réintroduite, notion de seuils des réponses (**tolérance?**), la **vie** doit être conçue **comme une information, cellules et molécules circulantes** pour mieux réagir et **réguler..**



En conclusion

Les élèves doivent comprendre les conditions d'une réaction immunitaire, la pathogénie, et la reconnaissance spécifique de l'antigène du micro-organisme. Ils doivent aussi comprendre que c'est grâce à des cellules plus ou moins spécifiques que le système immunitaire fonctionne en permanence et se constitue une mémoire. La démarche d'investigation par l'observation et la démarche expérimentale doivent permettre de mettre à l'épreuve des hypothèses quant aux rôles supposés des lymphocytes, leurs modalités d'action. Ils doivent enfin comprendre que certaines cellules immunitaires peuvent produire des molécules spécifiques, les anticorps, qui ne détruisent pas le microbe mais le neutralisent ce qui facilitera son élimination mais aussi permettra d'établir des sérodiagnostics (séropositivité), et que cela a permis d'élaborer des protocoles de vaccination au cours de l'histoire, et ils doivent comprendre la prophylaxie actuelle. Le risque zéro n'existe sans doute pas, mais il serait souhaitable de s'en rapprocher.