

# De l'immunité innée à l'immunité adaptative: un continuum.

*Michel Fougereau*

*Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML).*

*Université de la Méditerranée*

## De Metchnikoff à Janeway

- **Immunité cellulaire ou immunité humorale?**
- **Immunité innée ou immunité adaptative?**
- **Le problème du répertoire: spécificité ou dégénérescence?**
- **« L'imposture » de Landsteiner**
- **Qu'est-ce qui déclenche une réponse du système immunitaire? Le soi et le non-soi ou le danger?**
- **« Le sale petit secret des immunologistes »**

# Les prix Nobel en immunologie

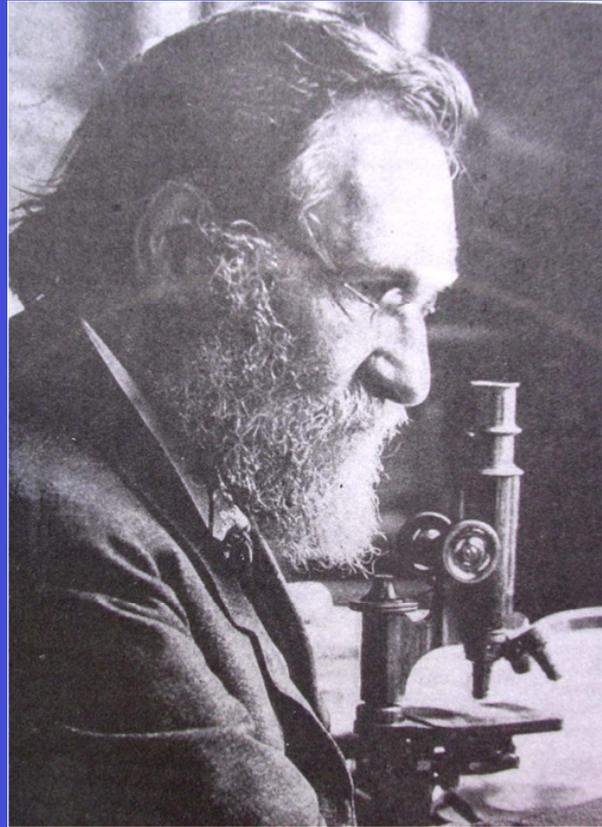
- **1901 : Emil von Behring** (*les antitoxines*)
- **1905 : Robert Koch** (*l'immunité anti-tuberculeuse*)
- **1908 : Paul Ehrlich** (*l'immunité humorale*) et **Elie Metchnikoff** (*la phagocytose*)
- **1913 : Charles Richet** (*l'anaphylaxie*)
- **1919 : Jules Bordet** (*le complément*)
- **1930 : Karl Landsteiner** (*les groupes sanguins*)
- **1951 : Max Theiler** (*vaccination contre la fièvre jaune*)
- **1957 : Daniel Bovet** (*les anti-histaminiques*)
- **1960 : Mac Farlane Burnet** (*la théorie clonale*) et **Peter Medawar** (*la tolérance*)
- **1972 : Gerald Edelman et Rodney Porter** (*la structure des immunoglobulines*)
- **1977 : Rosalyn Yalow** (*les dosages radio-immunologiques*)
- **1980 : Jean Dausset, George Snell et Baruj Benacerraf** (*les complexes majeurs d'histocompatibilité*)
- **1984 : Cesar Milstein et George Köhler** (*les hybridomes*) et **Niels Jerne** (*la théorie clonale*)
- **1987 : Susumu Tonegawa** (*les gènes des immunoglobulines*)
- **1996/ Paul Doherty et Ralph Zinkernagel** (*la restriction*)

## De Metchnikoff à Janeway

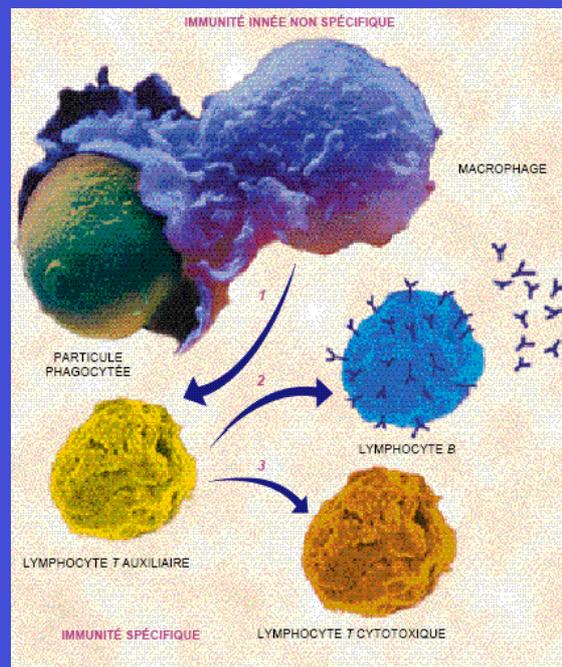
- **Immunité cellulaire ou immunité humorale?**
- **Immunité innée ou immunité adaptative?**
- Le problème du répertoire: spécificité ou dégénérescence?
- « L'imposture » de Landsteiner
- Qu'est-ce qui déclenche une réponse du système immunitaire? Le soi et le non-soi ou le danger?
- « Le sale petit secret des immunologistes »

**Elie**

**Metchnikoff**

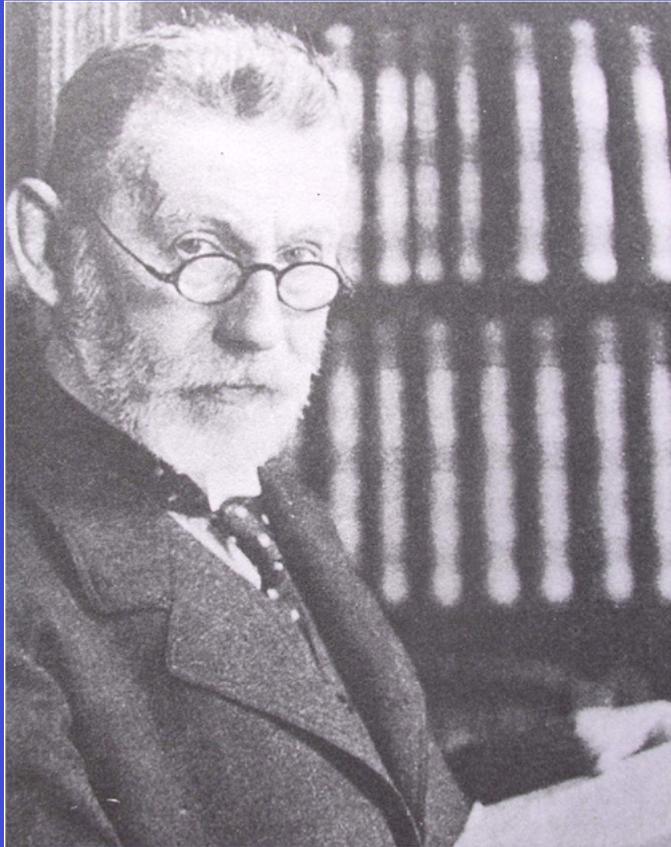


## Une conception (très) simplifiée de la coopération cellulaire



**Paul**

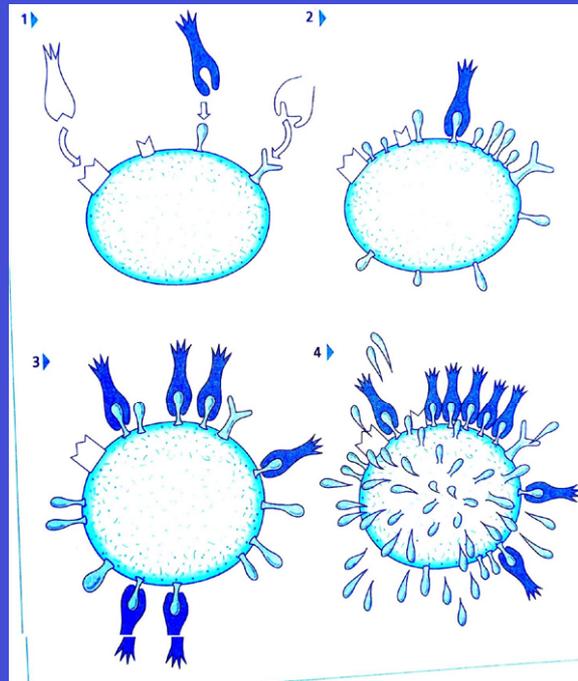
**Ehrlich**



## **De Metchnikoff à Janeway**

- Immunité cellulaire ou immunité humorale?
- Immunité innée ou immunité adaptative?
- **Le problème du répertoire: spécificité ou dégénérescence?**
- « L'imposture » de Landsteiner
- Qu'est-ce qui déclenche une réponse du système immunitaire? Le soi et le non-soi ou le danger?
- « Le sale petit secret des immunologistes »

# Théorie des récepteurs d'Ehrlich



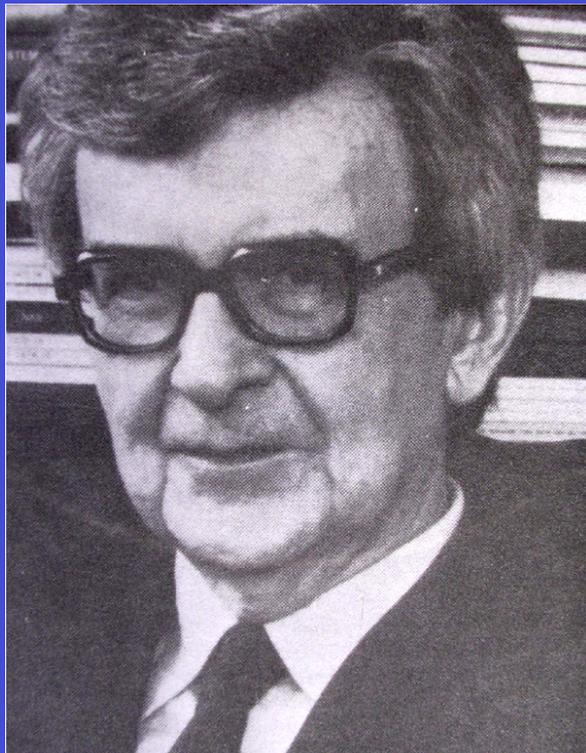
## Vers la théorie clonale

- La tolérance
- La diversité
- La sélection



**Macfarlane Burnet**

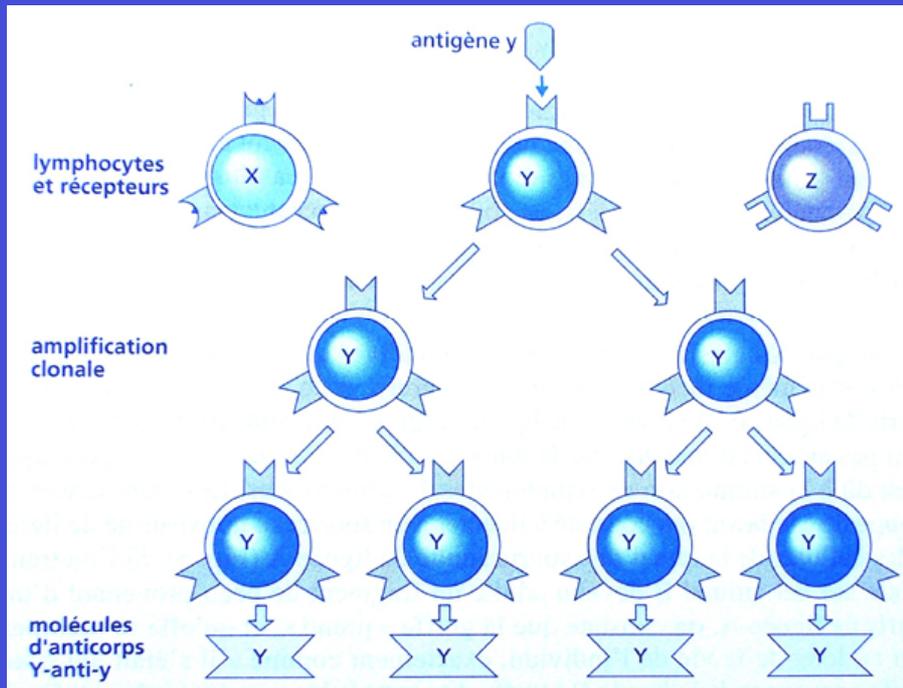
**Peter Medawar**



**Niels**

**Jerne**

# Expression clonale

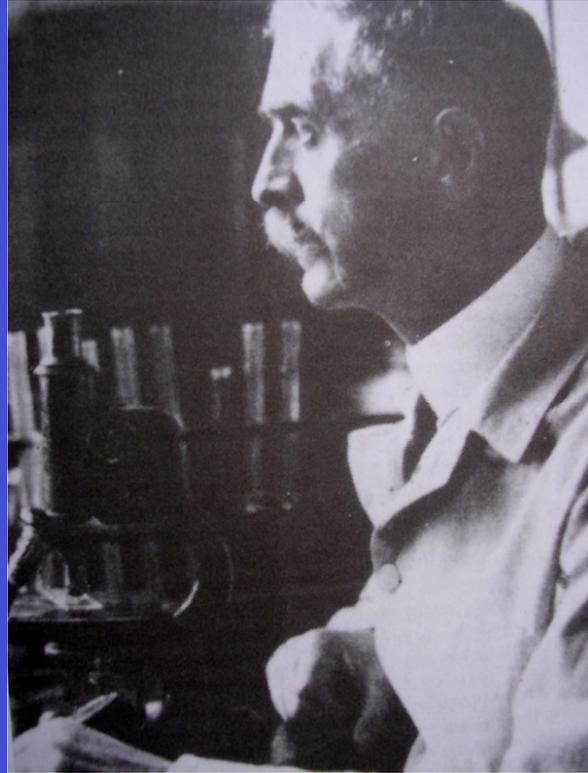


## De Metchnikoff à Janeway

- Immunité cellulaire ou immunité humorale?
- Immunité innée ou immunité adaptative?
- Le problème du répertoire: spécificité ou dégénérescence?
- « L'imposture » de Landsteiner
- « Le sale petit secret des immunologistes »

**Karl**

**Landsteiner**



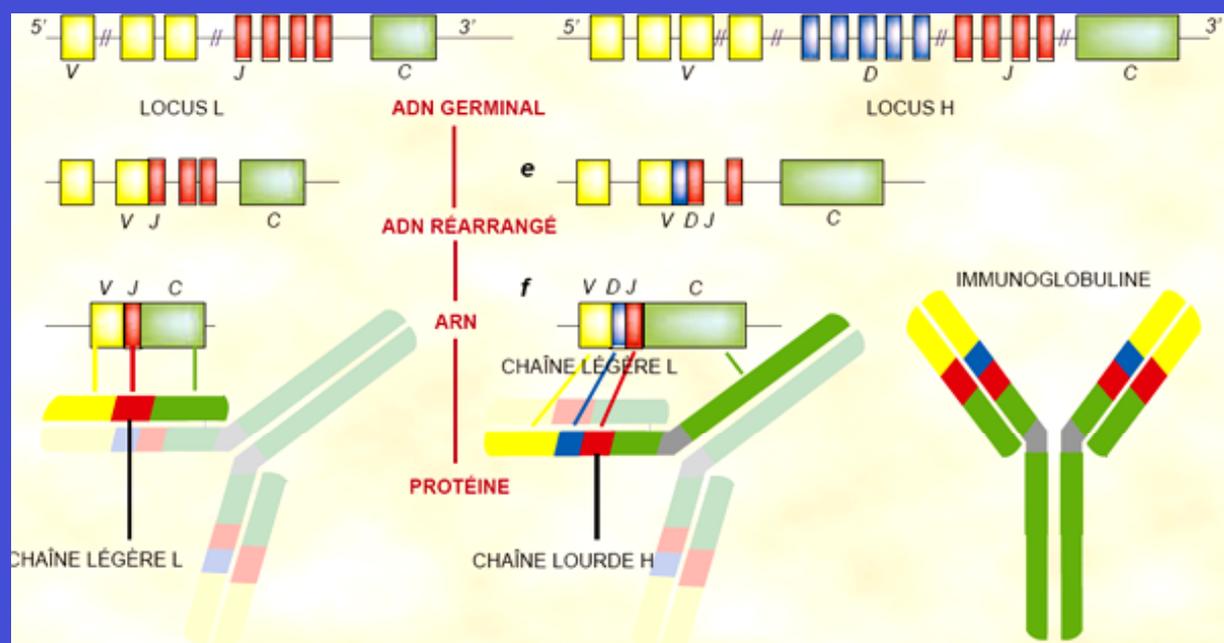
## **Landsteiner et le triomphe des chimistes**

- La spécificité est exquise mais...
- Les réactions croisées imposent l'idée de dégénérescence
- Le répertoire potentiel et l'antigénicité
- Le répertoire exprimé et l'immunogénicité
- Et le sale petit secret des immunologistes...

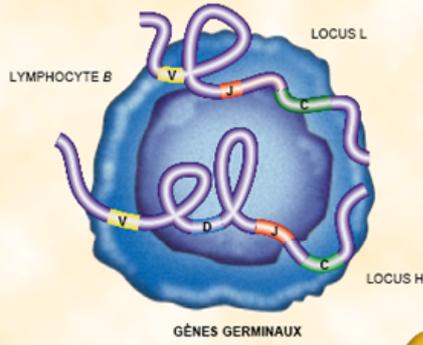
# Les anticorps ou le triomphe de la diversité

- La dualité fonctionnelle des anticorps s'explique par leur dualité structurale
- Le problème du répertoire: la solution miracle de la combinatoire.
- Une organisation mosaïque des gènes d'immunoglobulines.
- Un répertoire en perpétuel devenir.

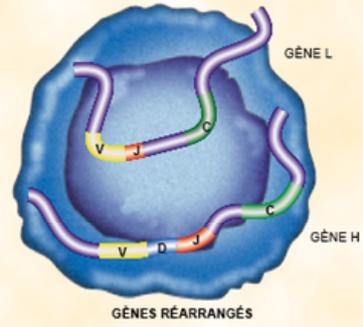
## Des Gènes aux immunoglobulines



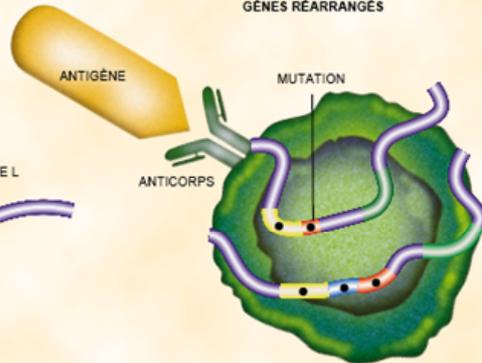
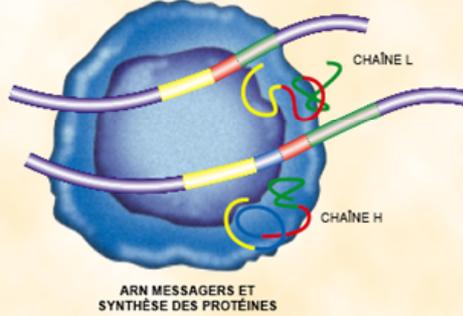
1. Les séquences codantes de l'un des segments V et de l'un des segments J sur le locus L, ou des segments V, D et J sur le locus H se rapprochent.



2. Après l'établissement des jonctions V-J et V-D-J, un seul gène L et un seul gène H deviennent fonctionnels dans un lymphocyte B.

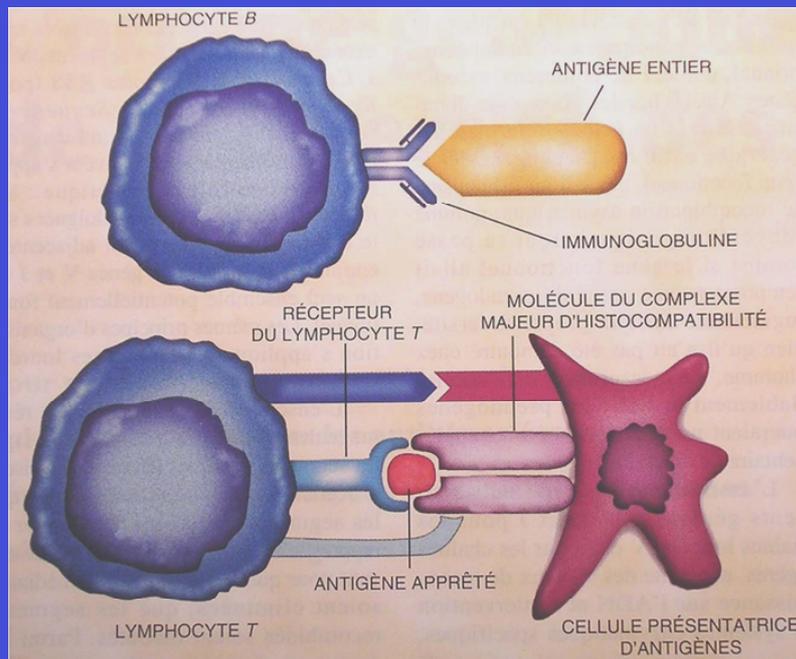


3. Dans les ARN messagers, les segments C sont contigus aux ensembles V-J et V-D-J. L'ensemble permet la synthèse des chaînes L et H.



4. Dans les lymphocytes B activés par un antigène, des mutations aléatoires augmentent le réservoir de diversité.

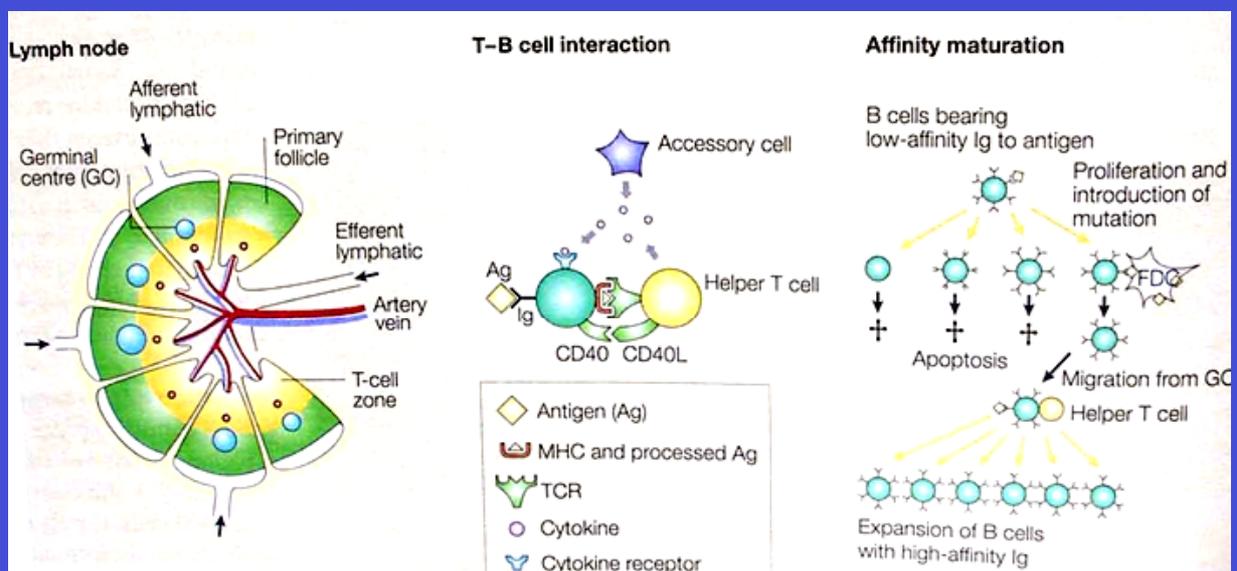
## Reconnaitances B et T: notion d'épitopes.



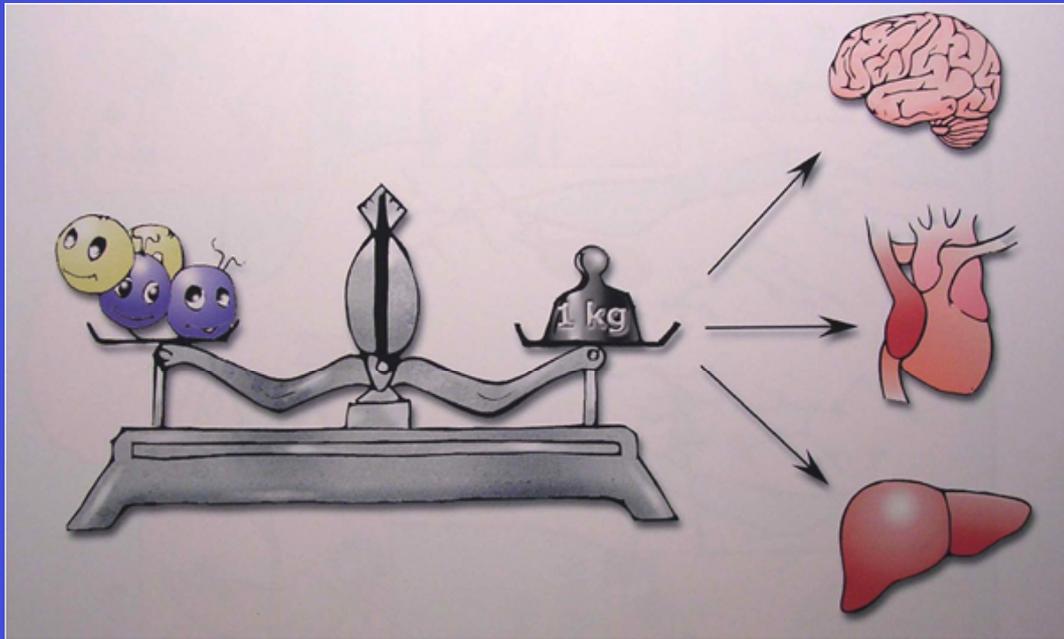
# La coopération cellulaire B-T

- En fait 3 partenaires
- Trois ensembles géniques (B, T, CMH)
- Le développement du répertoire et l'apprentissage de la distinction soi/non-soi

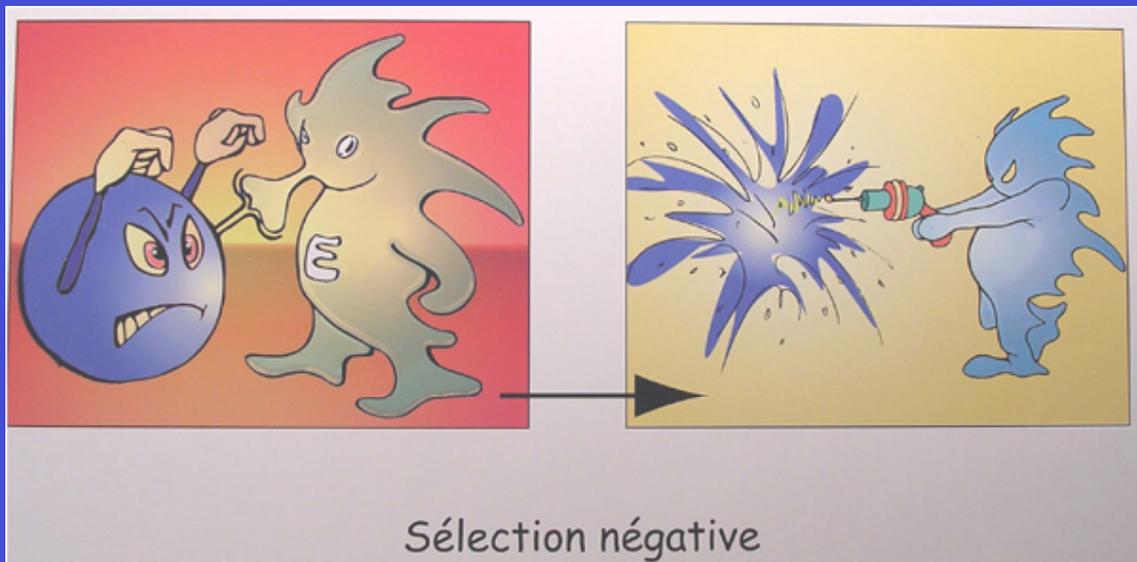
## La réponse B et le développement de l'affinité



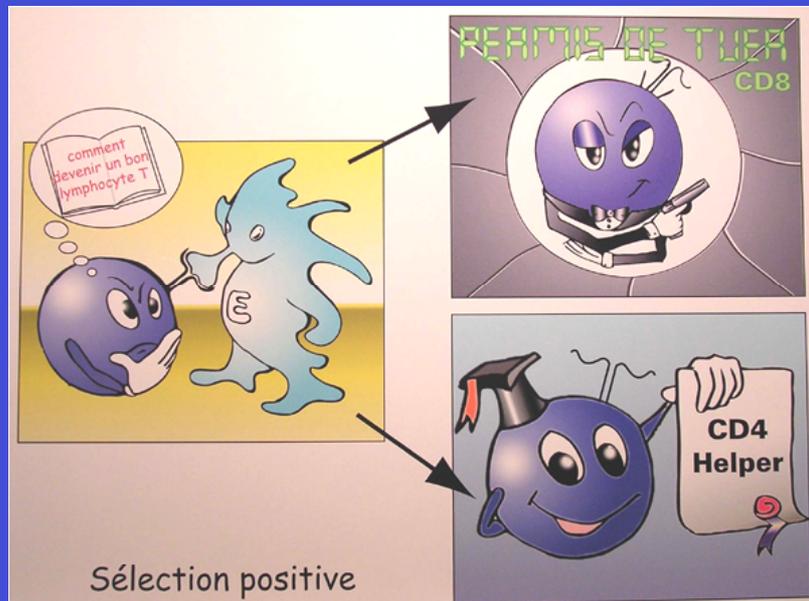
## Un kilo de lymphocytes...



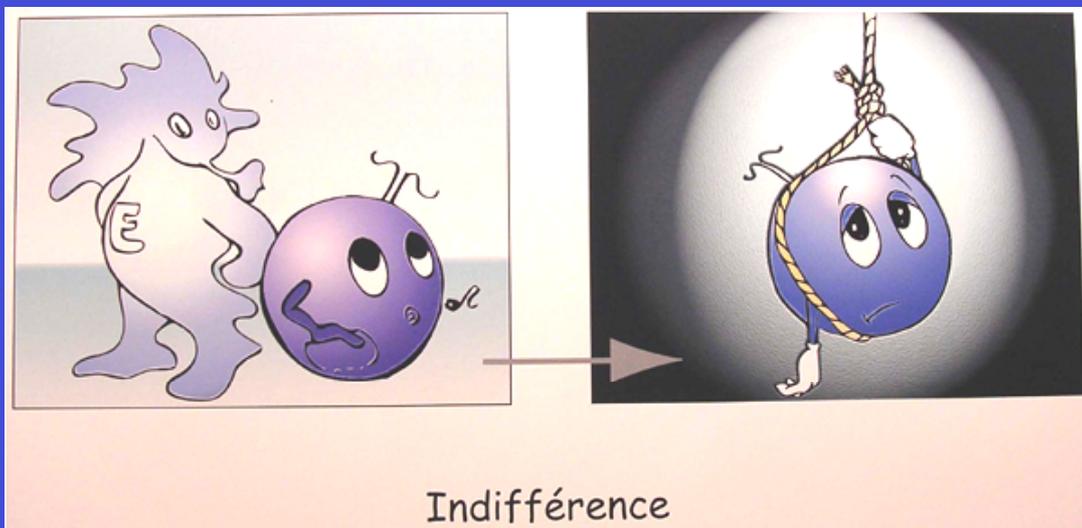
## Confrontation aux antigènes du soi dans la moelle osseuse (ou dans le thymus pour les T)



# La sélection positive des cellules T et la spécialisation CD4 / CD8



En l'absence de stimulation, c'est le programme de mort qui se déclenche...



# L'apprentissage du soi

- Un processus qui n'est simple qu'en apparence.
- La sélection négative et la sélection positive
- La tolérance centrale et la tolérance périphérique
- Et les pathogènes dans tout cela?
- Où l'on reparle de « l'imposture » de Landsteiner.

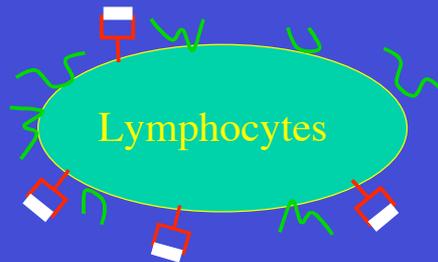
# De l'évolution des idées

- Soi et non-soi (Burnet, Medawar)
- Infectieux et non-soi (Charles Janeway)
  - PRR (pathogen recognition receptors)
  - PAMP (pathogen associated molecular patterns)
- Danger (Polly Matzinger)

# La théorie de Janeway: « le sale petit secret des immunologistes »

Non-clonal Receptors:  
Pattern Recognition Receptors (PRR)  
Pathogens Associated Molecular Pattern (PAMP)

Clonal Receptors:  
-TCR  
-BCR

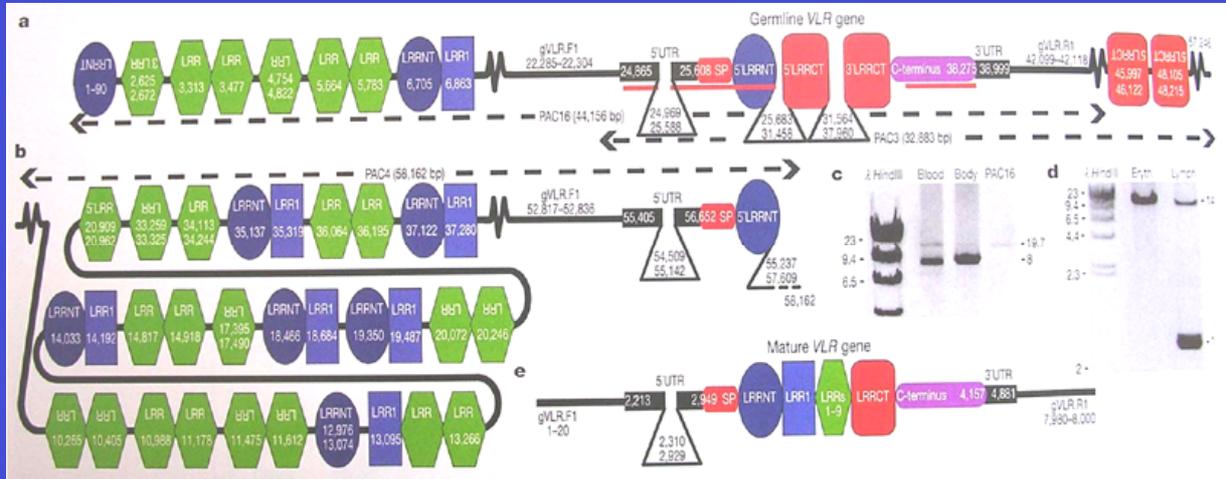


*C.A. Janeway Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 1989 LIV :1*

# La lamproie et l'apprentissage de la diversité

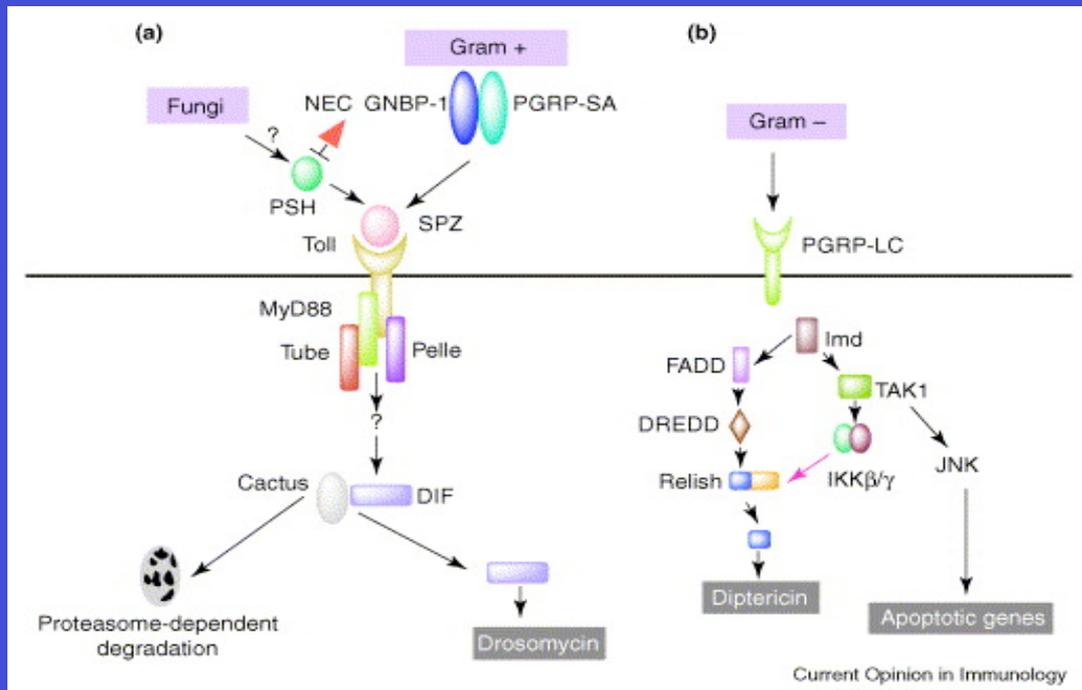


# Réarrangements hypothétiques des gènes Ig chez la lamproie



Que se passe-t-il chez les invertébrés?

# Le système de réponse anti-microbienne chez la drosophile

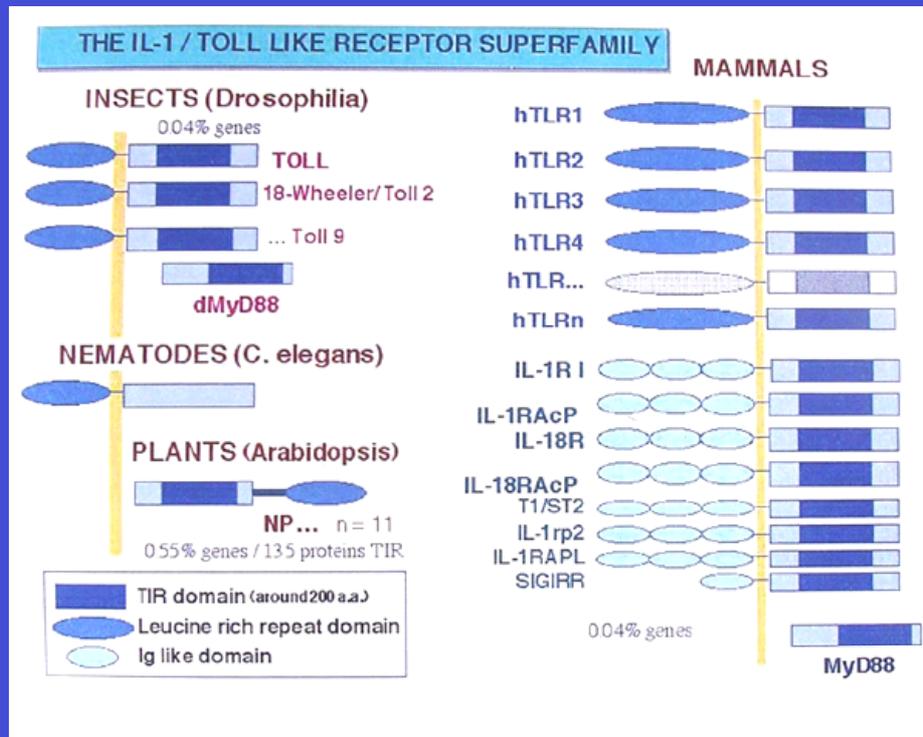


Royer et al. *Curr. Opin. Immunol.* 2005 17:11

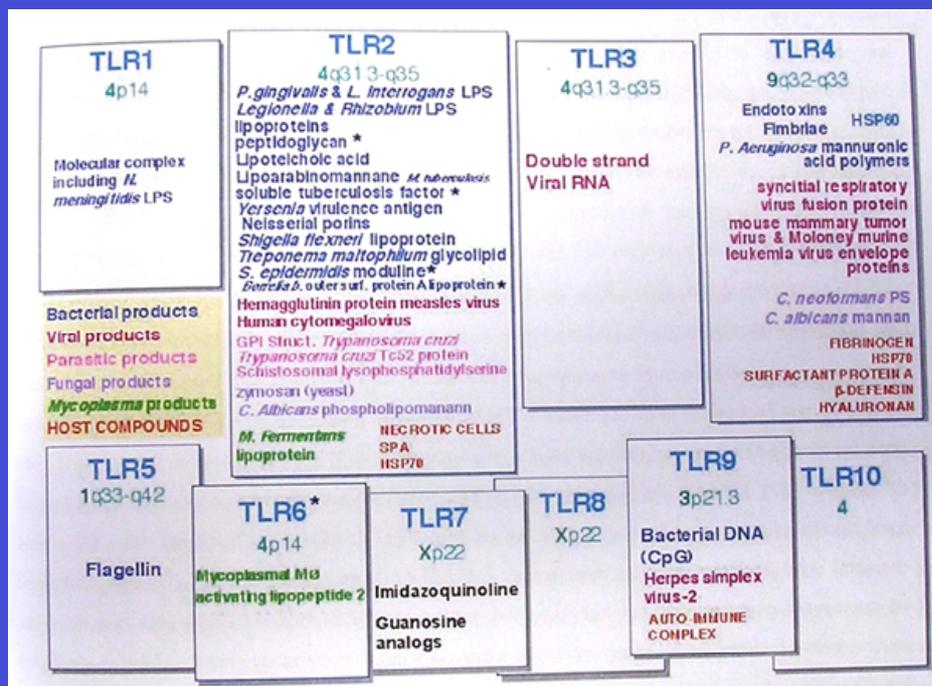
## La révolution des TLR

- L'identification de récepteurs de type Toll (Toll-like ou TLR) chez les vertébrés: un autre exemple du « bricolage » dans l'évolution
- Une famille apparentée aux récepteurs de cytokine IL-1
- Où l'on reparle de la dégénérescence de reconnaissance.

# Organisation générale des TLR



# Spécificité vs Dégénérescence des TLR



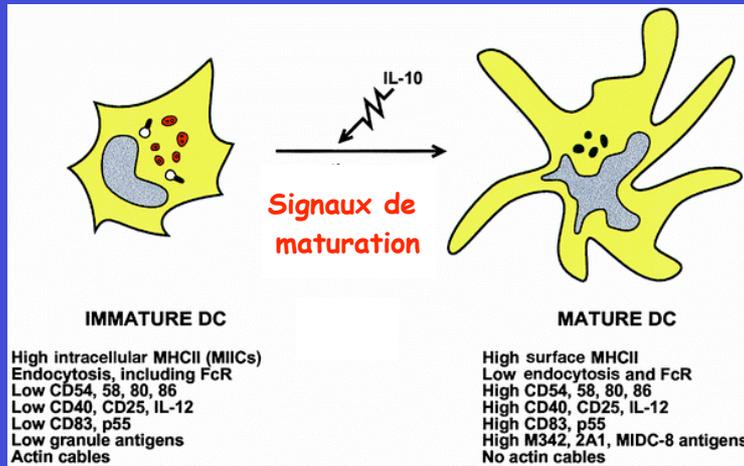
## Les cellules de l'immunité innée

- Les cellules dendritiques
- Les cellules NK ou lymphocytes du 3<sup>ème</sup> type
- Les cellules NKT
- Les lymphocytes  $\gamma\delta$  (certains)

### Les cellules dendritiques (DC) au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative

- Les cellules dendritiques, professionnelles de la présentation des antigènes
- Les TLR sont exprimés à la surface des cellules dendritiques...mais pas seulement.
- La liste d'autres familles de récepteurs ne cesse de s'allonger.
- Différenciation des cellules dendritiques

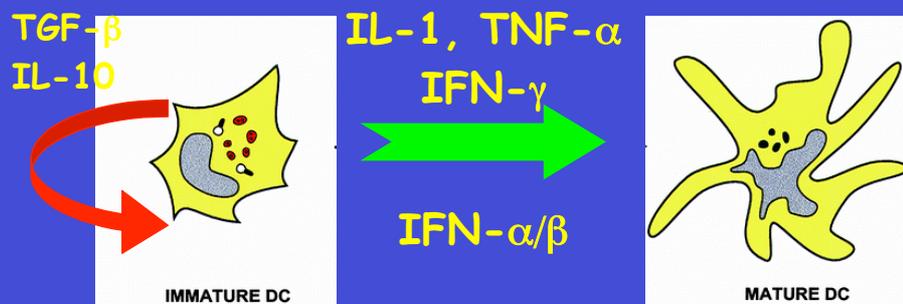
# Cellules Dendritiques matures et immatures



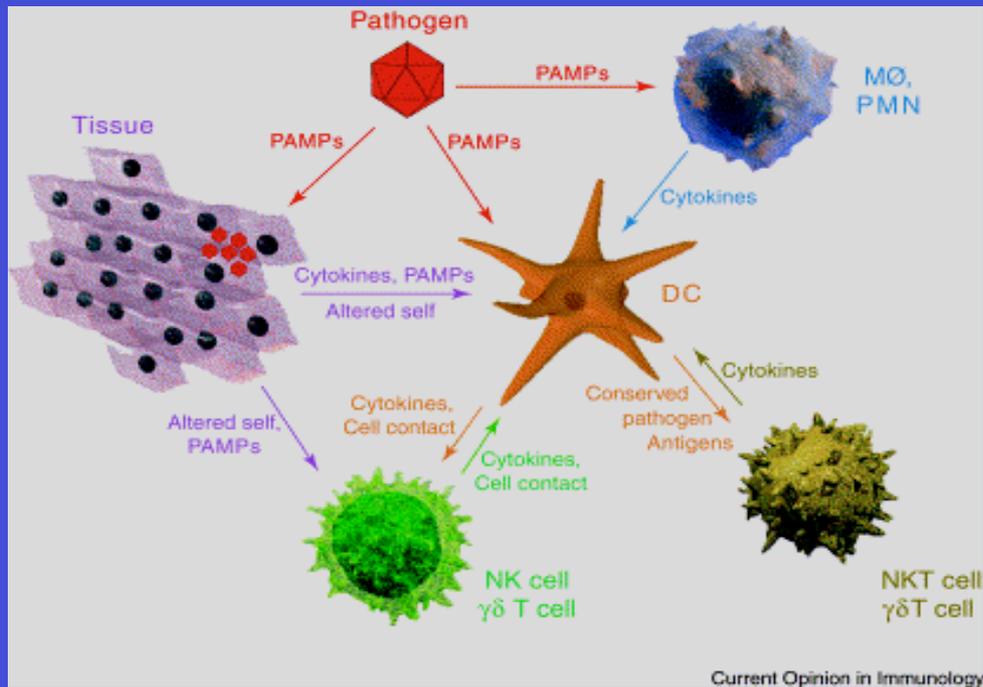
Endocytose FORTE  
 Apprêtage FAIBLE  
 Costimulation FAIBLE  
 Homing Récepteur (CCR1-2-5-6)

Endocytose FAIBLE  
 Apprêtage FORTE  
 Costimulation FORTE  
 Homing Récepteur (CCR7)  
 Molécules de costimulation (CD80-86)  
 Cytokines

# Cytokines et maturation des DC

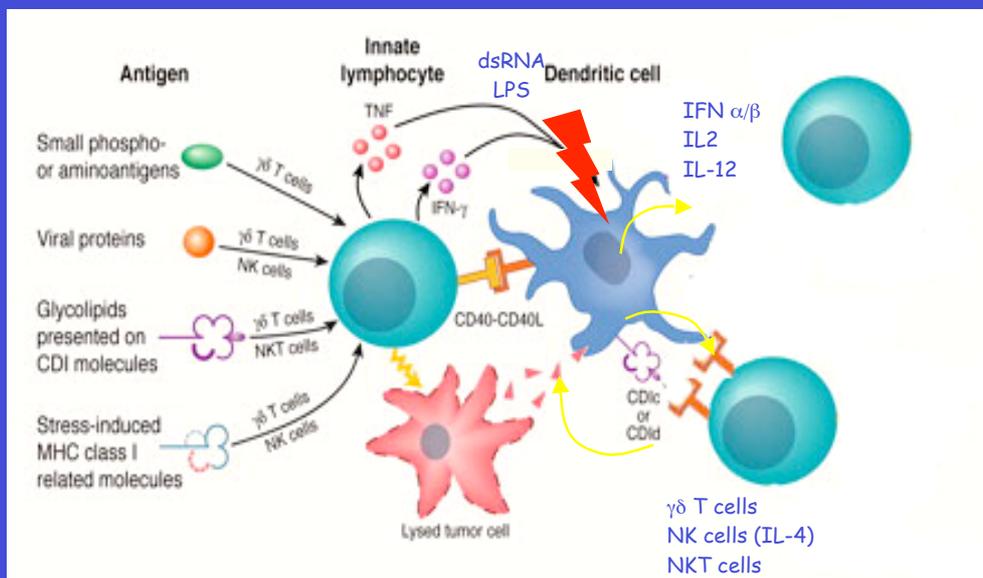


# Activation des cellules dendritiques



Reis e Sousa, Curr. Op. Immunol. 2004 16:21-25

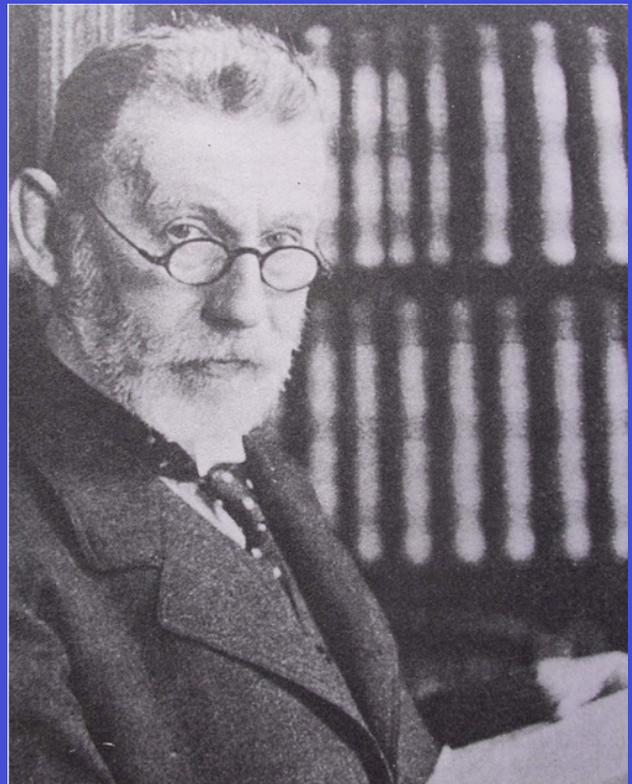
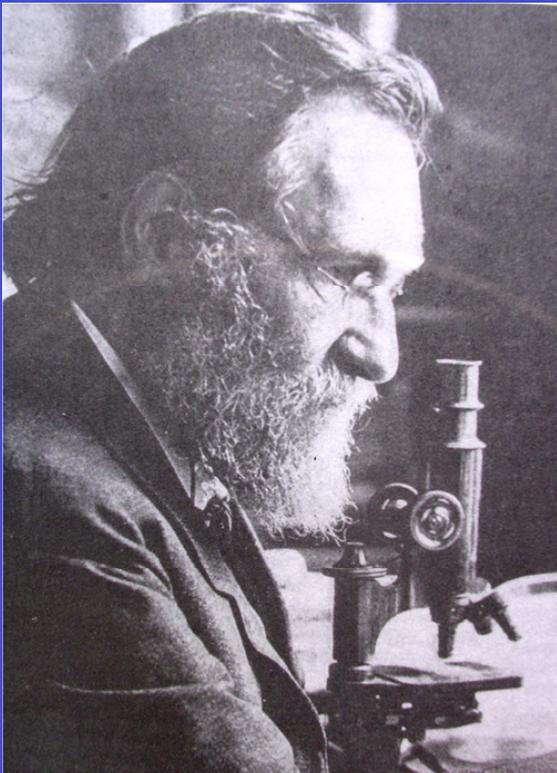
# Dialogue entre Cellules dendritiques et cellules de la réponse innée



Adapted from Münz et al. J. Exp. Med. 2005 202:203

## Metchnikoff et Ehrlich finalement réconciliés...

- Une immunité innée, sélectionnée au cours de l'évolution et qui dispose de systèmes effecteurs puissants, avec un arsenal de reconnaissance relativement limité,
- Une immunité adaptative, ayant développé chez les vertébrés une extrême complexité et une mémoire immunologique.
- Et un dialogue permanent entre les deux.



# Quelques réflexions sur l'évolution en général

- Un dessein intelligent? Mais qui s'adapte à qui?
- Un grand bricolage?
- L'acquisition de la spécificité en immunologie: un bon exemple de la méthode Shadok?