

**Faculté de Médecine Taleb Mourad
Département de Médecine**



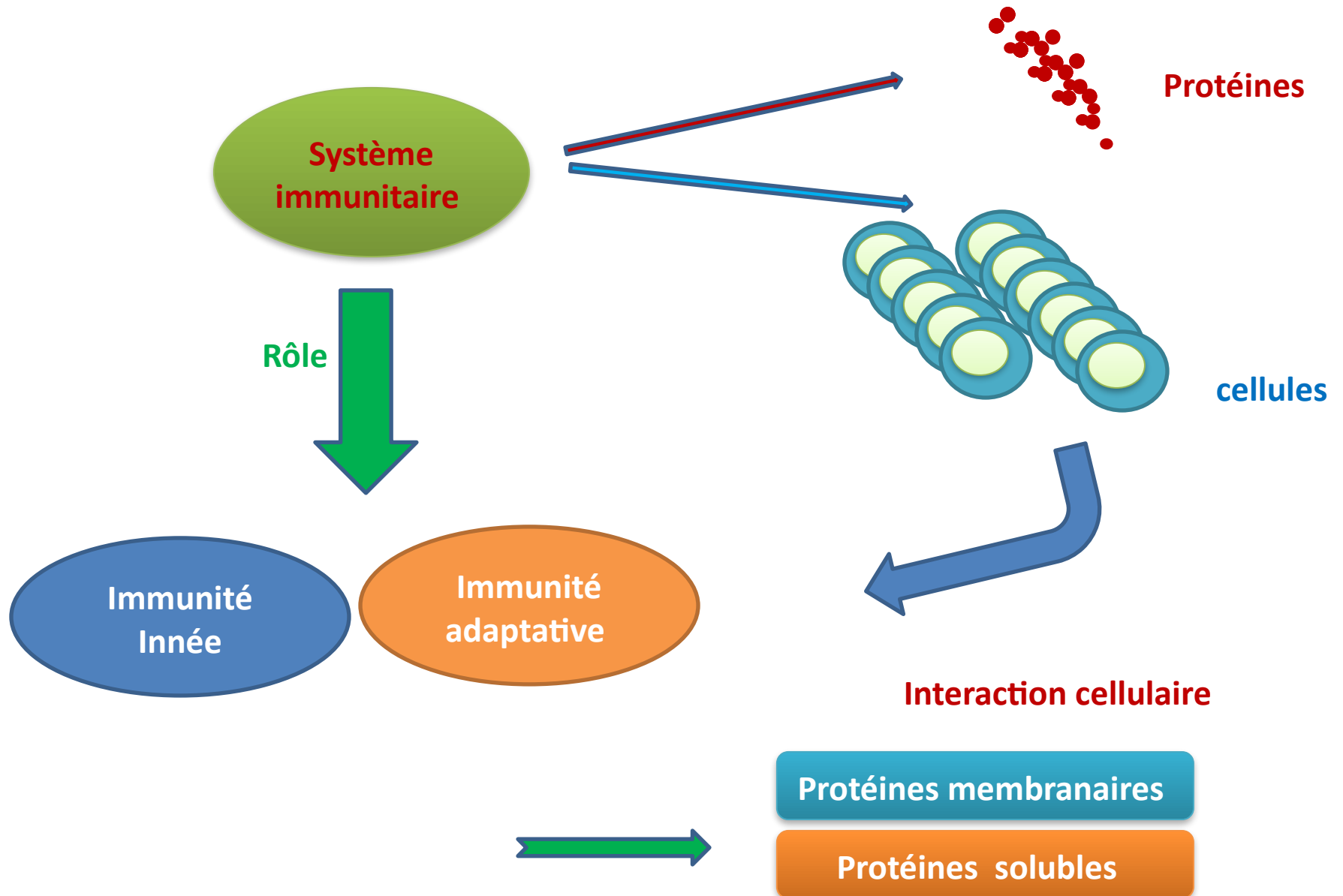
Présenté par Dr YAHIAOUI.A

2^{ème} année de Médecine

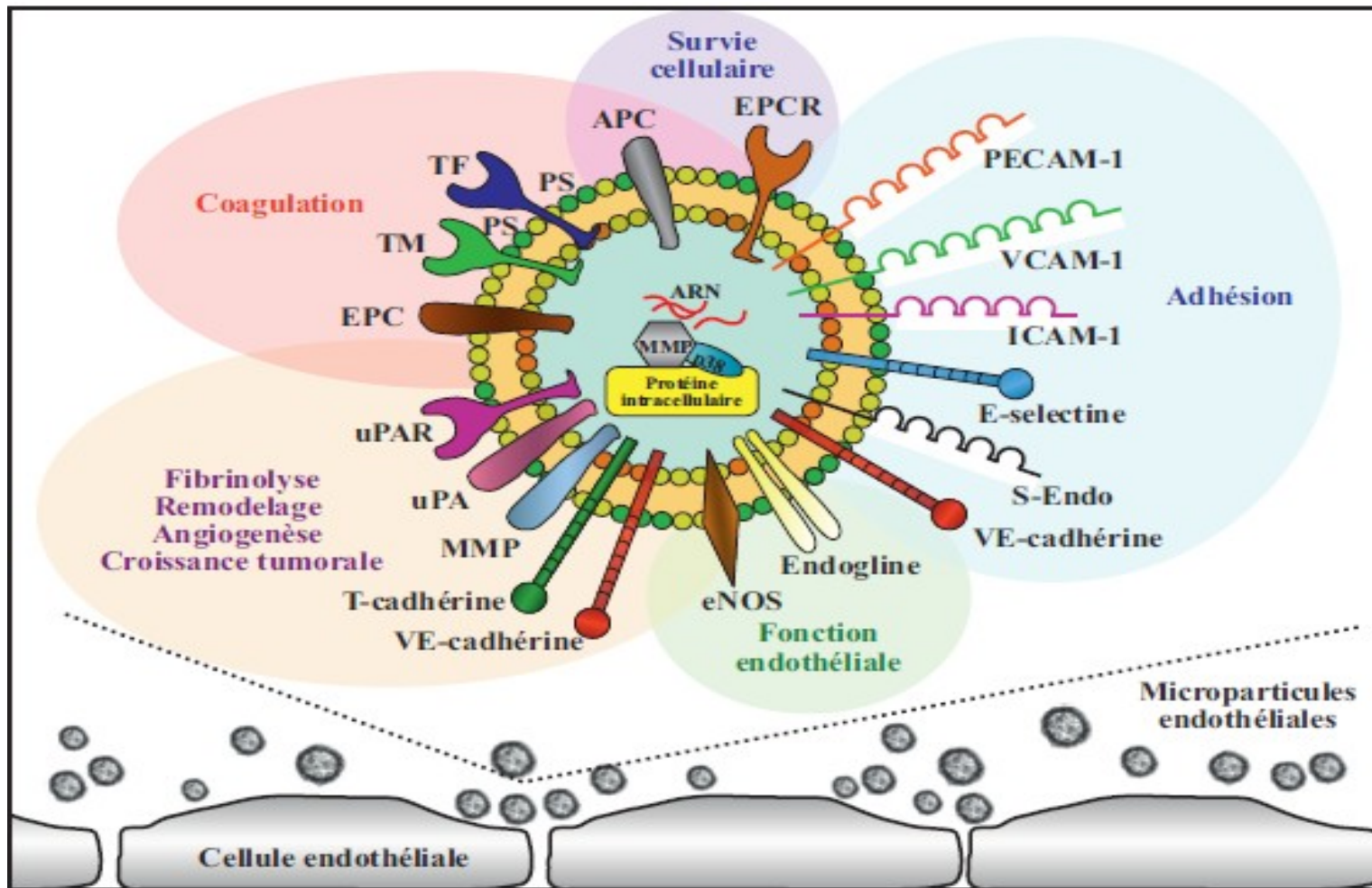
Interactions cellulaires

Le 02/07/2025

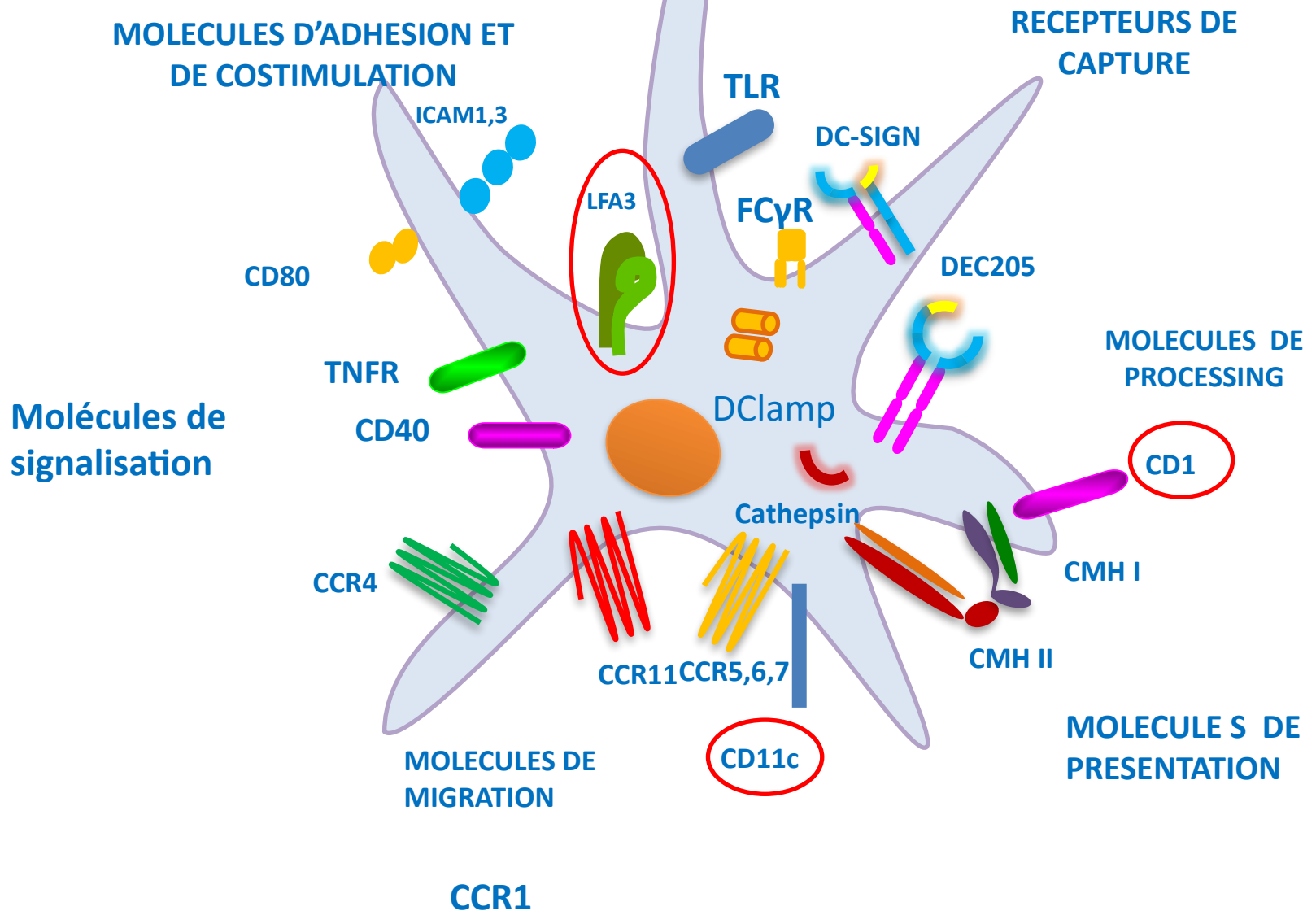
Introduction



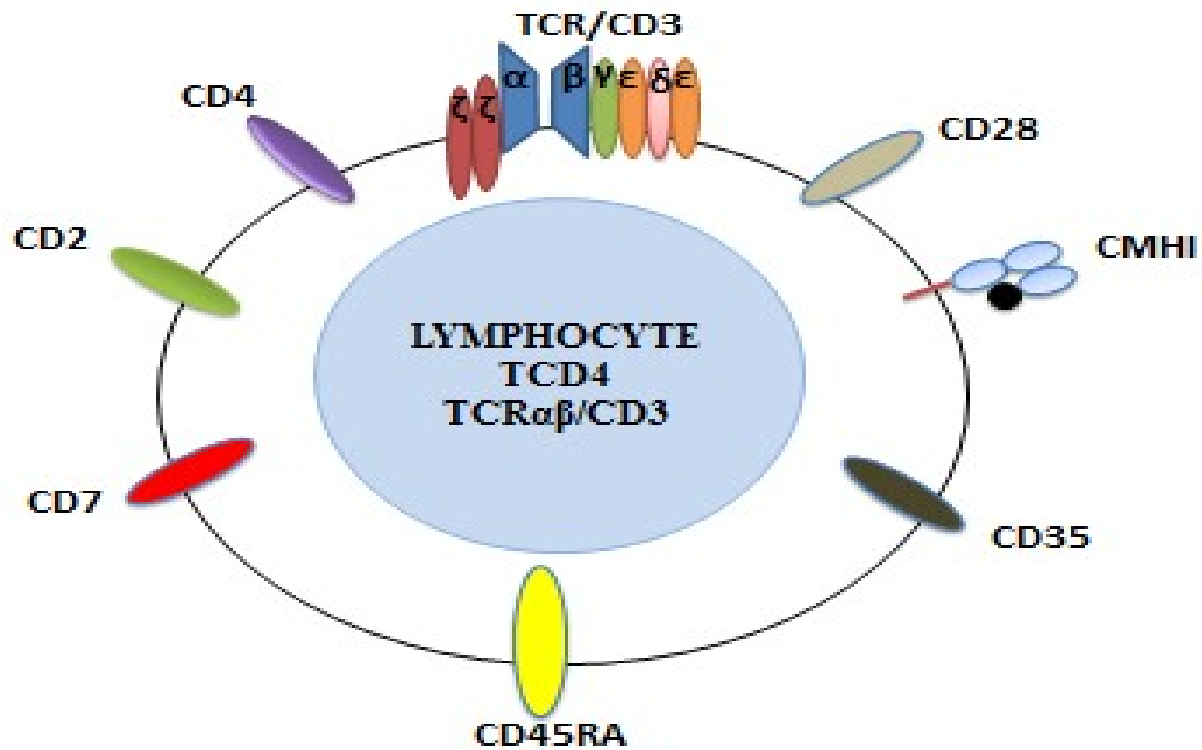
Cellules endothéliales



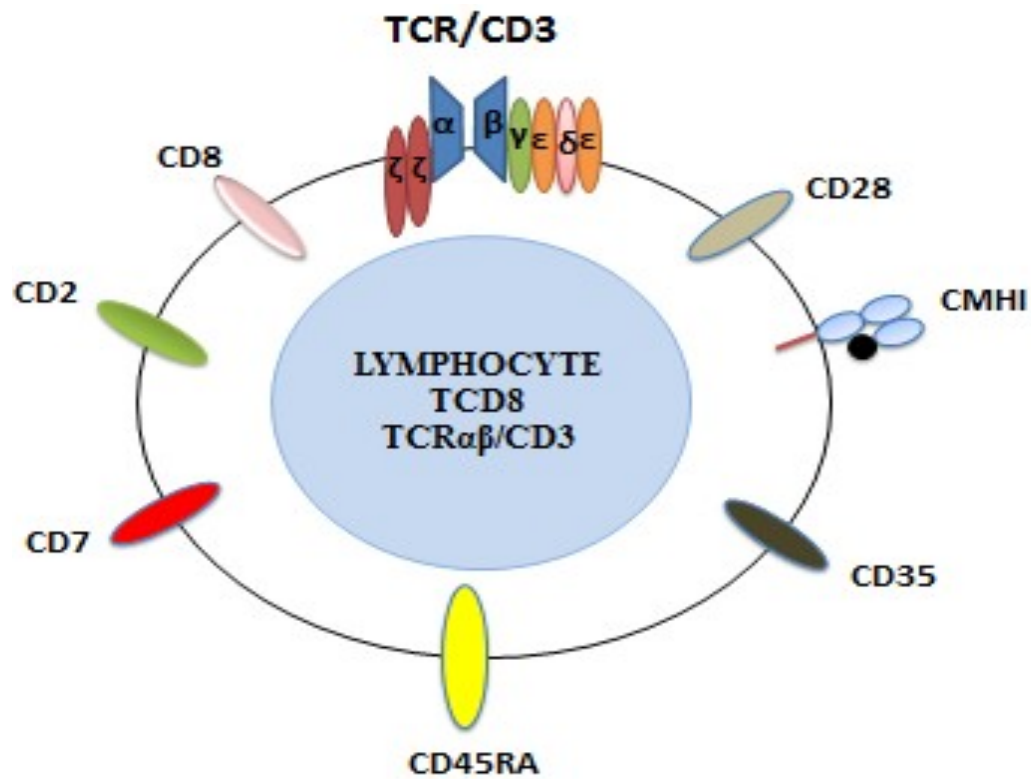
Cellule dendritique



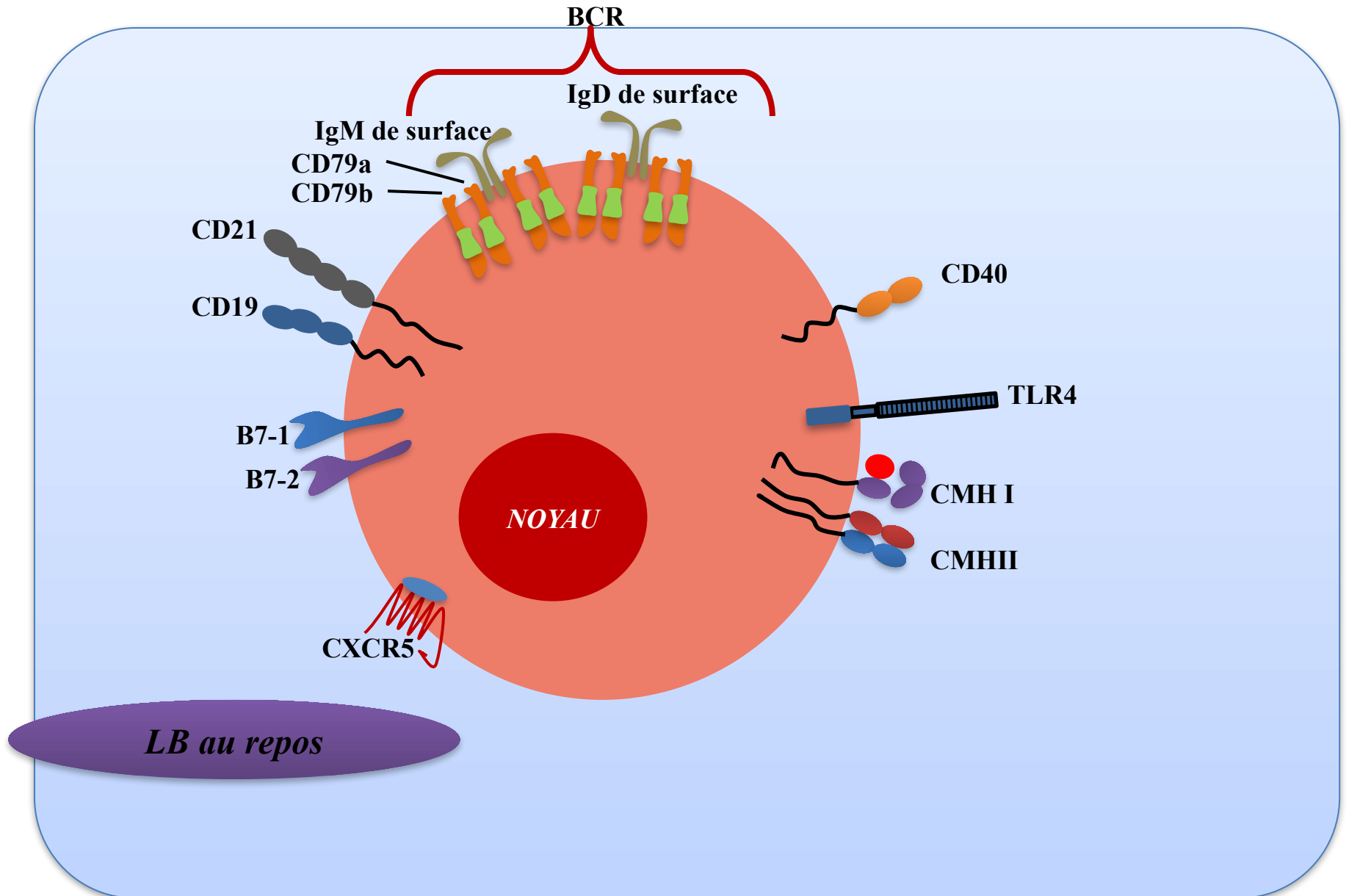
Lymphocytes T CD4



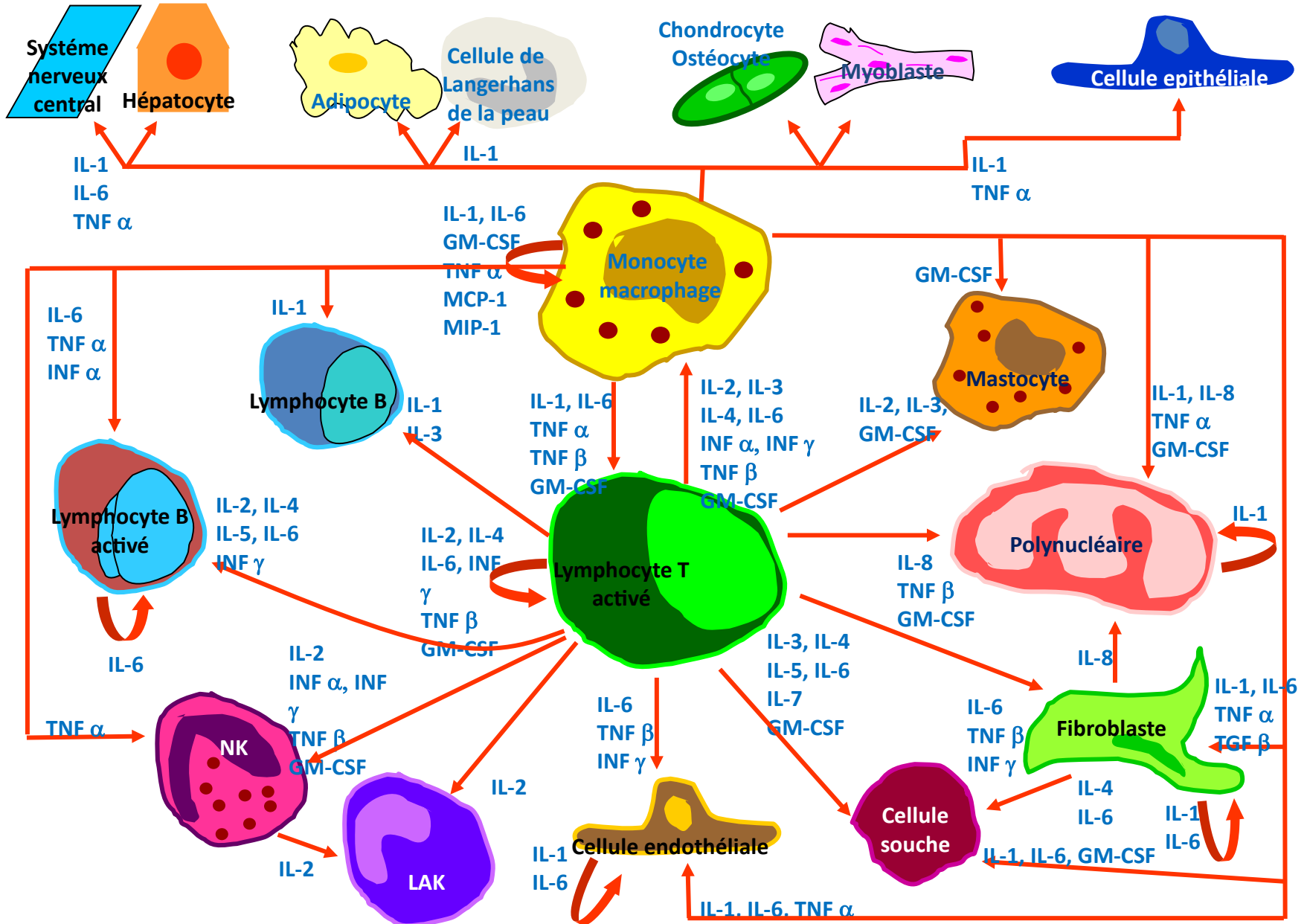
Lymphocyte CD8



Lymphocyte B

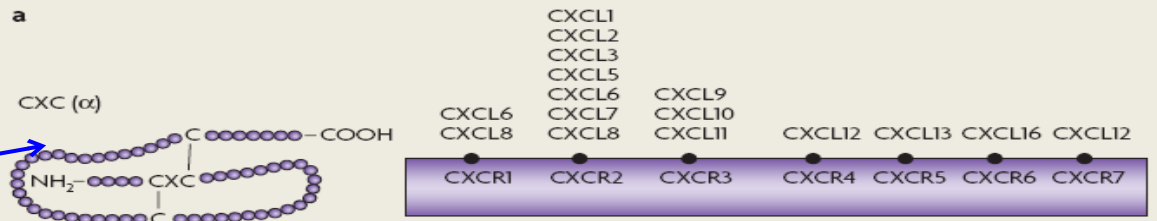


Protéines solubles : cytokines

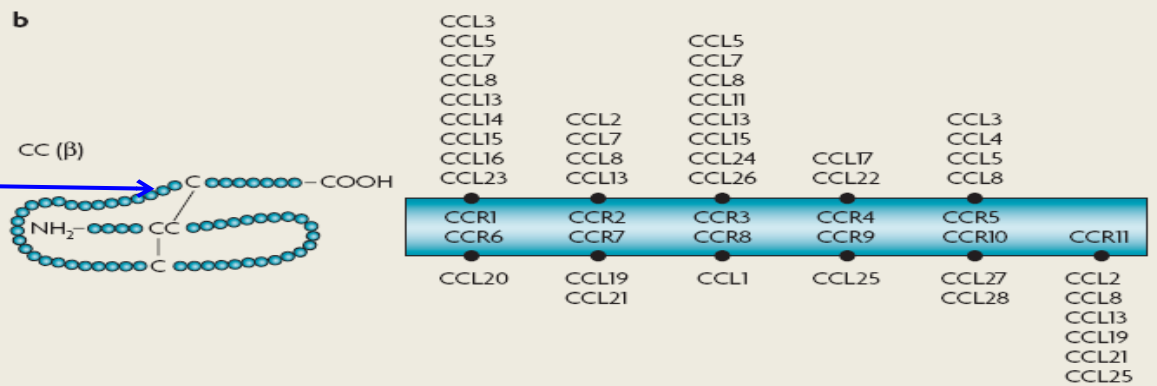


Protéines solubles : chimokines

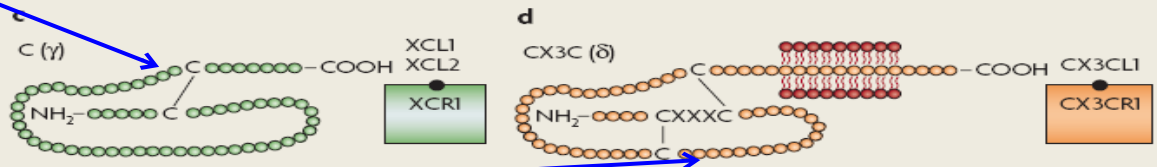
CXC chimiokines



CC chimiokines

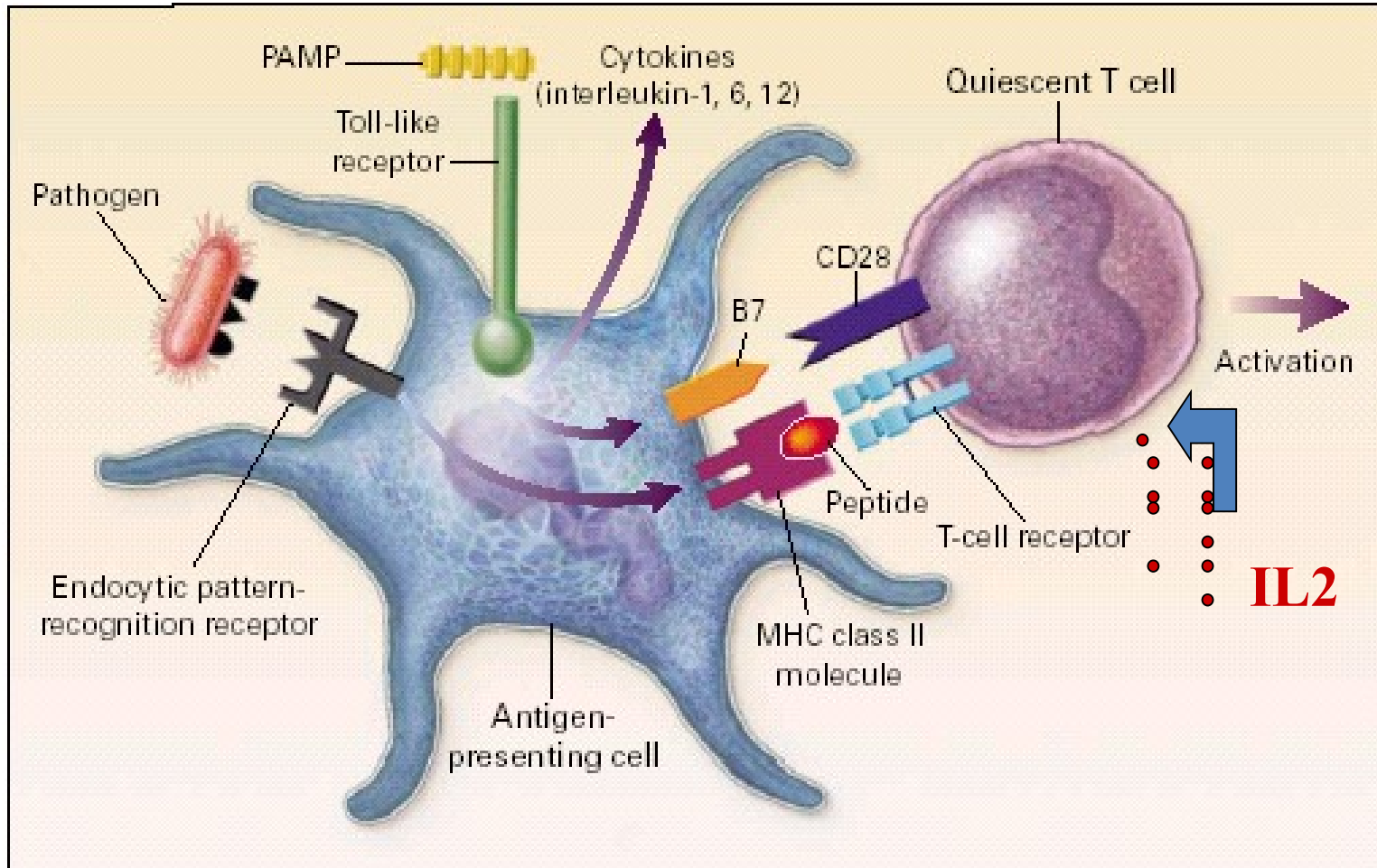


C chimiokines
lymphotactin α et β



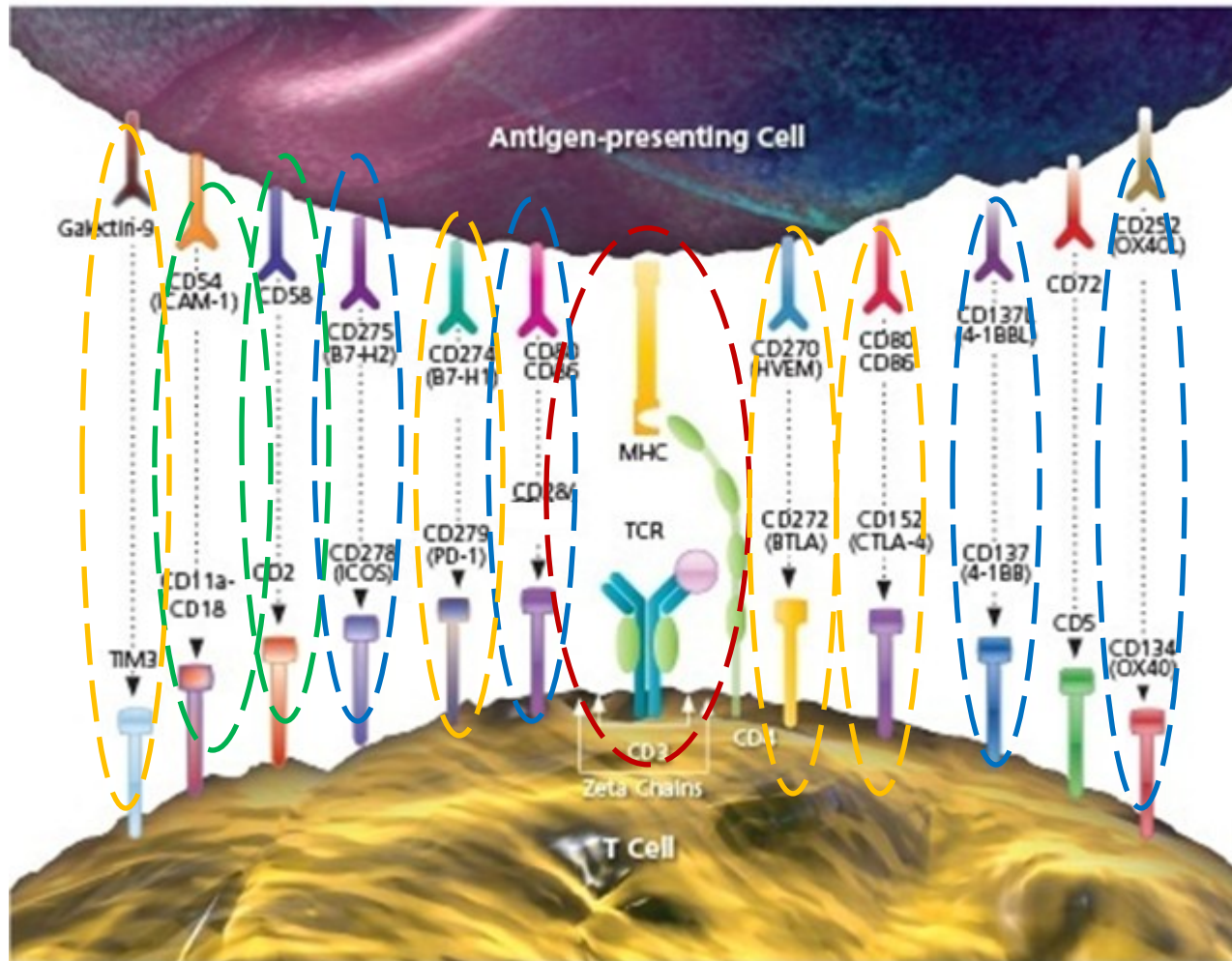
CX3C chimiokines
Fractalkine

Activation des LT CD4

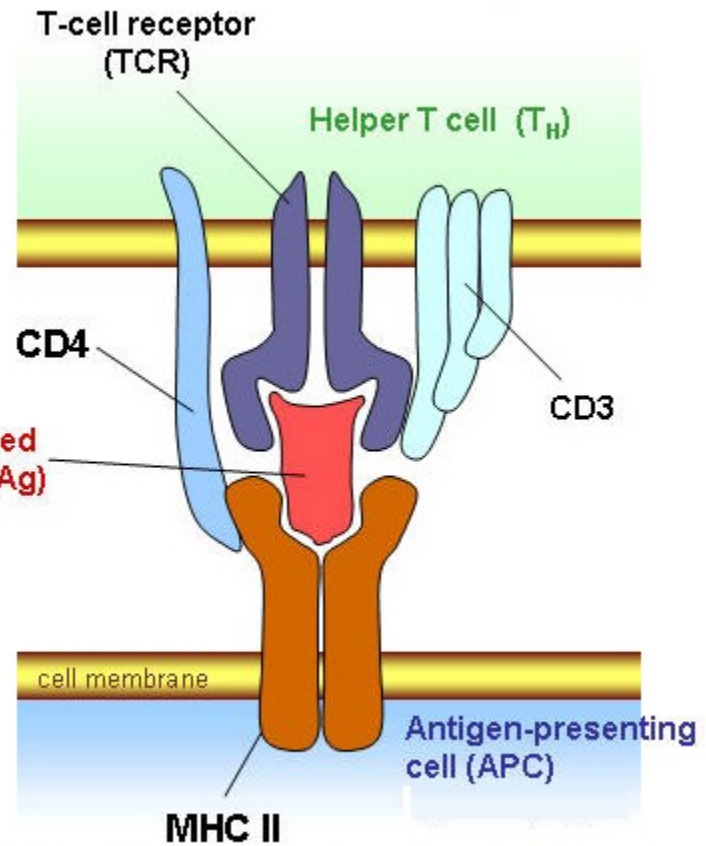
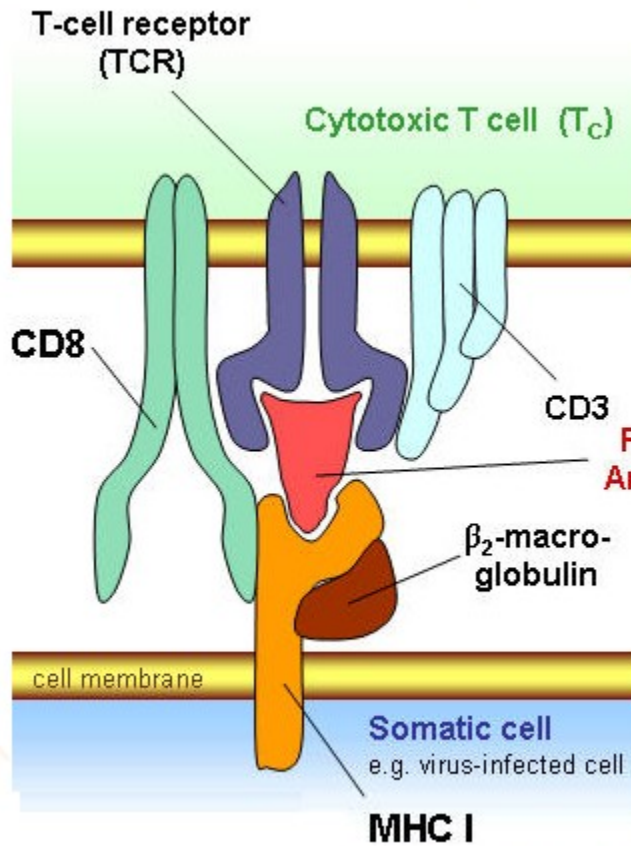


Protéines membranaires

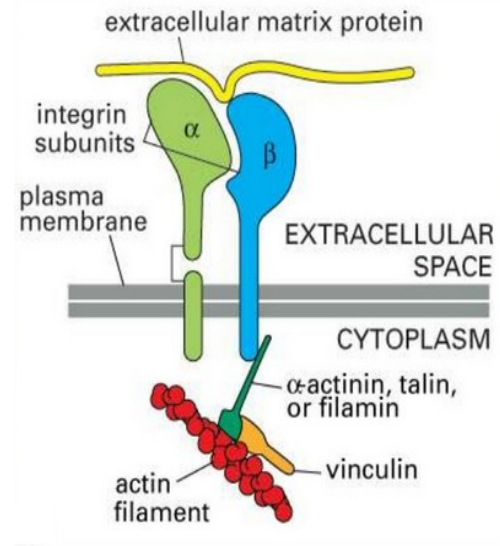
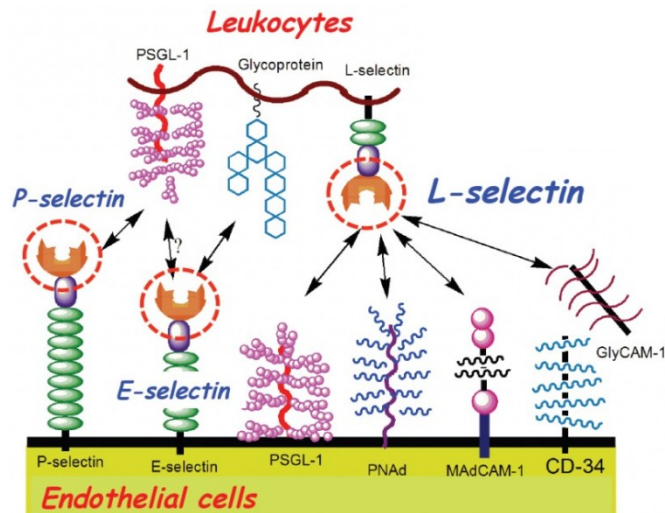
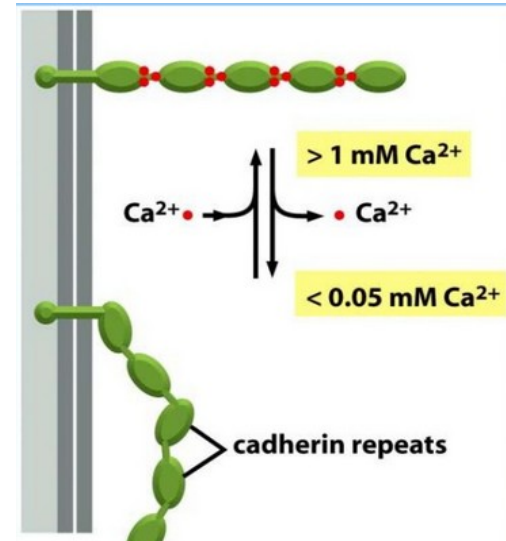
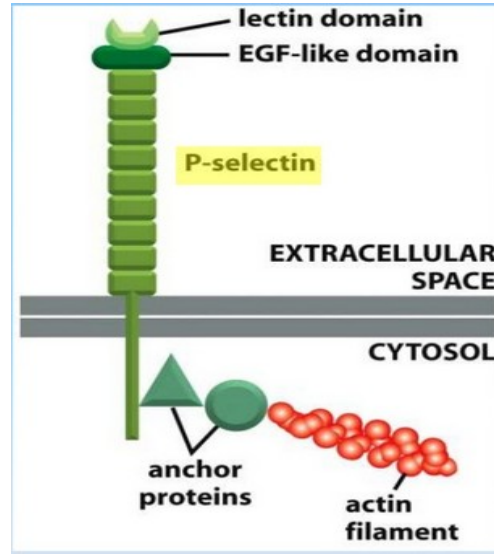
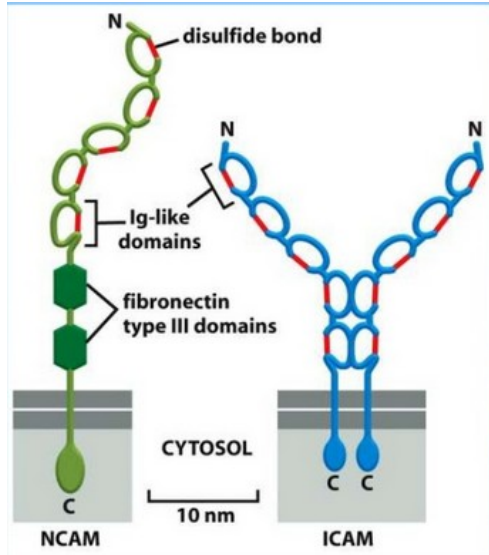
Co-stimulatory receptor-ligand pairs present on T cells and antigen presenting cells.



TCR/HLA



Molécules d'adhésion



Molécules intervenant dans l'interaction cellulaire

Molécules membranaires

Molécule CD2 (LFA2):

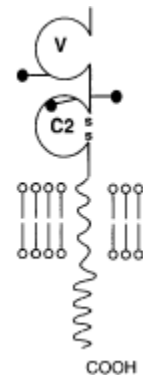
glycoprotéine de 36 kd

Chromosome 1

Superfamille des Ig

Exprimé par les thymocytes, lymphocyte T et NK

Ligand CD58 (LFA3)



Molécule CD58 (LFA3):

glycoprotéine de 25kd

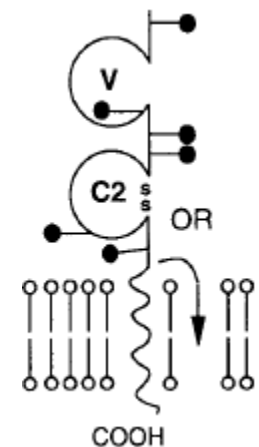
Chromosome 1

Superfamille des Ig

Exprimé par les plusieurs cellules

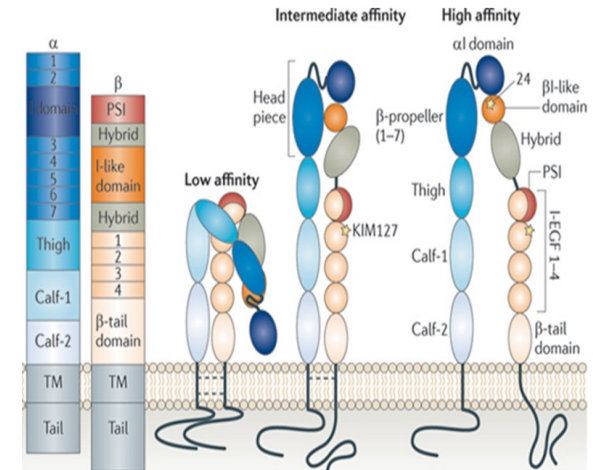
CD, macrophage, LB, LT, erythrocytes, fibroblastes, cell endothéliales

Ligand CD2 (LFA3)



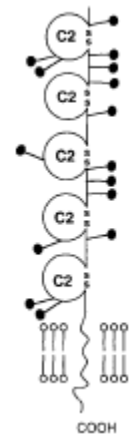
Molécule CD11a/CD18 (LFA1):

- glycoprotéine de 170 kd /90kd
- Chromosomes 16/21
- **Integrine**
- Exprimé par les thymocytes, granulocytes, monocytes macrophage Lymphocyte T mémoire +++++
- **Ligand CD54 (ICAM1) , CD102 (ICAM2), CD50 (ICAM3)**
- Fonction : **adhésion des Lymphocytes T** à plusieurs cellules y compris les cellules endothéliales
- La fixation du LFA1 sur les ligands est transitoire et augmente après l'activation de LT



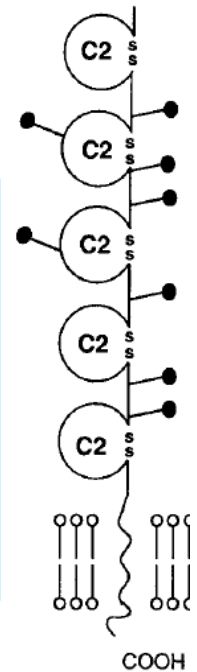
CD50 = ICAM3

- Glycoprotéine de 120 kd
- Ch 19
- **Super famille des Ig**
- **Expression constitutive sur les CPA ,**
- Non sur Cell Endothéliales
- Libérée par protéolyse de lymphocytes actifs et neutrophiles actifs
- **Ligand LFA1**



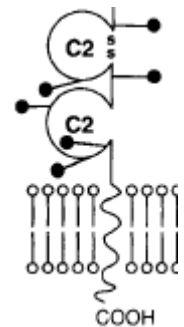
CD54 = ICAM1

- Glycoprotéine de 55 kd
- Ch 19
- **Super famille des Ig**
- Expression constitutive sur les CPA , ↗ après l'activation
- sur Cell. Endothéliales augmentation importante par l'inflammation
- Ligand LFA1, CR3



CD102 = ICAM2

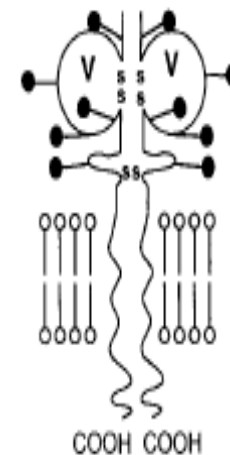
- Glycoprotéine de 55 kd
- Ch 17
- **Super famille des Ig**
- Expression constitutive sur les leucocytes et les cellules endothéliales
- l'expression sur Cell Endothéliales et lymphocytes n'est pas augmentée par l'inflammation
- Ligand LFA1, CR3



Molécules de costimulation

CD28

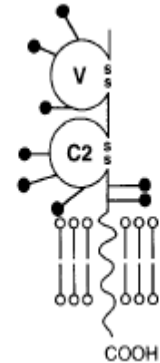
- Glycoprotéine de 90 kd
- Ch2
- Super famille des Ig
- Expression ligne T et surtout les lymphocyte T mature , CD4>>> CD8 et plasmocyte
- Ligand CD80, CD86
- Co stimulation des lymphocytes T et la réponse aux Ag thymo-dependants



Molécules de costimulation

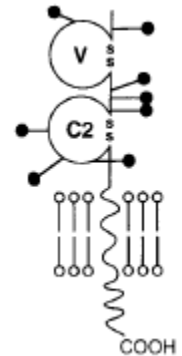
CD80 = B7-1

- Glycoprotéine de 60 kd
- Ch3
- Super famille des Ig
- **Expression constitutive faible sur monocytes CD**
- **Expression est augmentée après l'activation LB, mono , LT**
- **Ligand: CD28 , CD152(CTLA 4)**



CD86 = B7-2

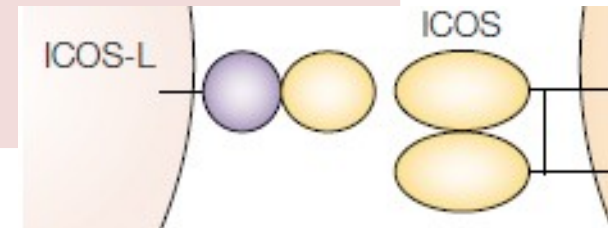
- Glycoprotéine de 70 kd
- Ch3
- Super famille des Ig
- **Expression constitutive forte monocytes CD**
- **Expression constitutive faible sur LB et LT**
- **Expression est augmentée après l'activation sur LB, mono , LT, CD**
- Son expression est plus rapide que celle de CD80
- **Ligand : CD28 , CD152(CTLA 4)**
- Co stimulation



Molécules de costimulation

ICOS (Inducible T-cell COStimulator) = CD278

- Glycoprotéine de 47-57 kd
- Ch: 2
- Super famille des Ig , superfamille CD28
- **Expression constitutive sur LT CD4 , augmente rapidement dès l'engagement de TCR**
- Exprimée sur Th1 et Th2 puis reste fortement exprimée par Th2
- Peut être exprimée par NK et LB
- **Co stimulation**
- **Activation des LT , production des Ac**



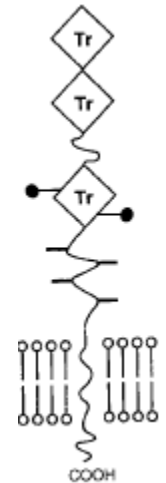
ICOS (Inducible T-cell COStimulator) ligand = CD275

- Glycoprotéine de 40 kd
- Ch: 21
- Super famille des Ig , superfamille B7
- **Expression constitutive sur cellules hématopoïétiques et autres**
- **Co stimulation**

Molécules de costimulation

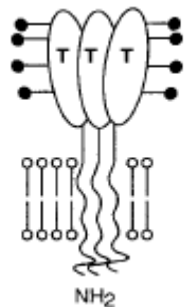
CD134 = OX40

- Glycoprotéine de 51 kd
- Ch1
- Super famille des TNFR
- **Expression LT activé avec max après 24h**
- **Ligand: OX40L**
- **Co stimulation**
- **Activation des LT production des Ac**



CD134L = OX40L = CD252

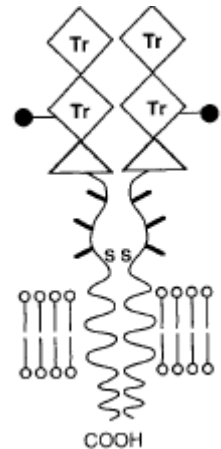
- Glycoprotéine de 33 kd
- Ch1
- Super famille des TNFR
- **Expression sur LT activé et LB activé et cell endotheliales**
- **Ligand OX40 = CD134**
- **Co stimulation**
- **Activation des LT production des Ac**



Molécules de costimulation

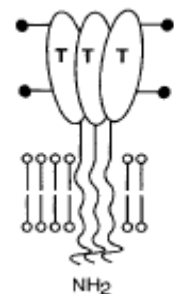
CD27

- Glycoprotéine de 120kd
- Ch12
- Super famille des TNFR
- Expression LT CD4 et CD8 , elle augmente après activation .
- Peut être exprimé par NK et LB
- Ligand CD27L = CD70
- Co stimulation
- Activation des LT , production des Ac



CD70

- Glycoprotéine de dont l e polypp 21kd
- Ch19
- Super famille des TNFR
- Expression LB activés et certains LT activés
- Ligand CD27L = CD70
- Co stimulation
- Activation des LT, production des Ac



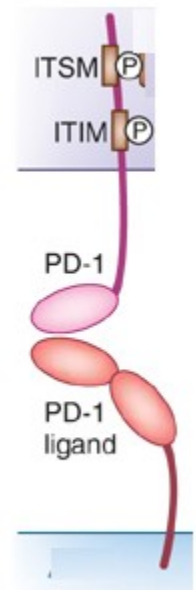
Molécules d'inhibition

PD-1 (CD279)

- Glycoprotéine 50–55
- Ch2
- CD28/B7 superfamille Ig .
- **expression est induite sur LT CD4 CD8 T NK LB monocytes**
- **Signal négatif**

PD-L1 (B7-H1;CD274

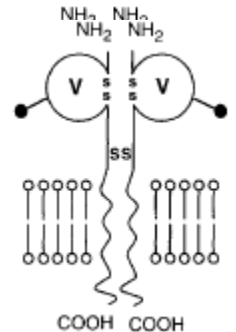
- Glycoprotéine 40 kd
- Ch 9
- **expression est constitutive sur DCs et macrophages**
 - **PD-L2 (B7-DC;CD273)**
- Glycoprotéine 25 kd
- **expression est inducible sur DCs et macrophages**
- Ch 9
- **Le signal via PD-1 après son engagement se fait en même temps que l'engagement du TCR**
- PD-1–PD-L1 protège le système vasculaire de la destruction par les CD8 dans certaines pathologies



Molécules d'inhibition

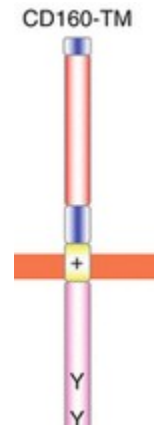
CTLA 4 = CD152

- Glycoprotéine de 50 kd
- Ch2
- Super famille des Ig
- **Expression sur LT après activation après 72h**
- **Son expression est 30-50 fois plus faible que celle du CD28**
- **Ligand CD80, CD86**
- **Régulation négative**



CD160

- Glycoprotéine 27 kd ancrage GPI
- Superfamille Ig
- Ch1
- expression Nk, CD8, IEL, LT $\gamma\delta$
- Signal négatif HVEM
- molécules d'HLA I classique et non classique



Molécules d'inhibition

CD272 : (BTLA, B et des lymphocytes T atténuateur)

Glycoprotéine dimerique 100 kd

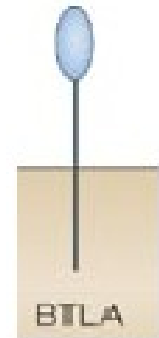
Ch 3

superfamille Ig .

Ligand HVEM

Expression LB cells, LT cells, macrophages, CD, NKT, NK

Signal négatif après activation via l'Ag



CD270 : (HVEM, HERPESVIRUS ENTRY MEDIATOR)

Glycoprotéine dimerique 46kd

superfamille de TNFR

Ch1.

expression LT, LB , NK, monocytes, granulocytes, CD.

Signal négatif ligand BTLA

Costimulation : ligand CD258/LIGHT



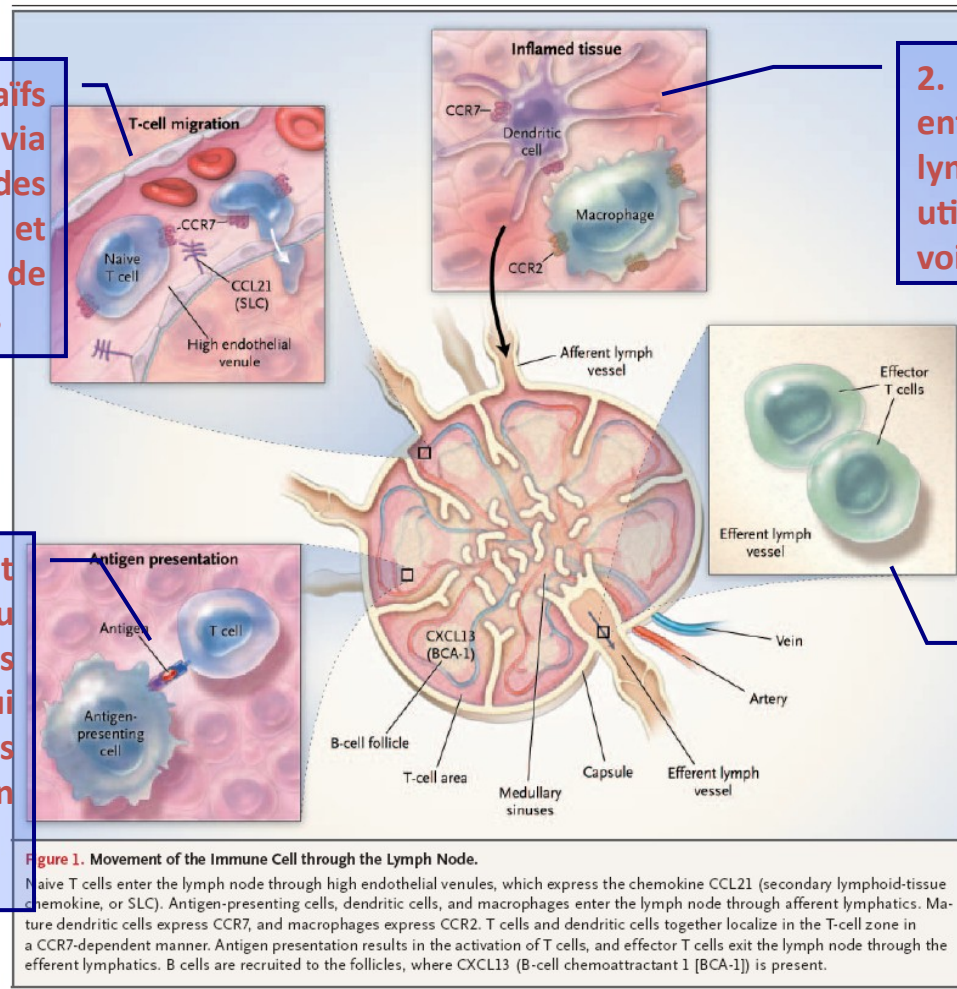
LT/CPA: lieu de rencontre avec l'antigène

1. Les lymphocytes naïfs entrent dans le ganglion via les HEV. Ils utilisent des molécules d'adhérence et des récepteurs spécifiques de molécules chimiotactiques

3. Les cellules T se dirigent vers des zones précises du GG à la rencontre des cellules dendritiques qui présentent l'antigène. Les cellules T (qui ont le bon récepteur) s'activent

2. Les cellules dendritiques entrent dans le ganglion via les lymphatiques afférents en utilisant des mécanismes très voisins

4. Les cellules T activées quittent le ganglion via les lymphatiques efférents



Dynamique de l'interaction LT/CPA

La rencontre LT/CPA peut se diviser schématiquement en 3 phases

1- l'initiation du contact ou la recherche de l'antigène

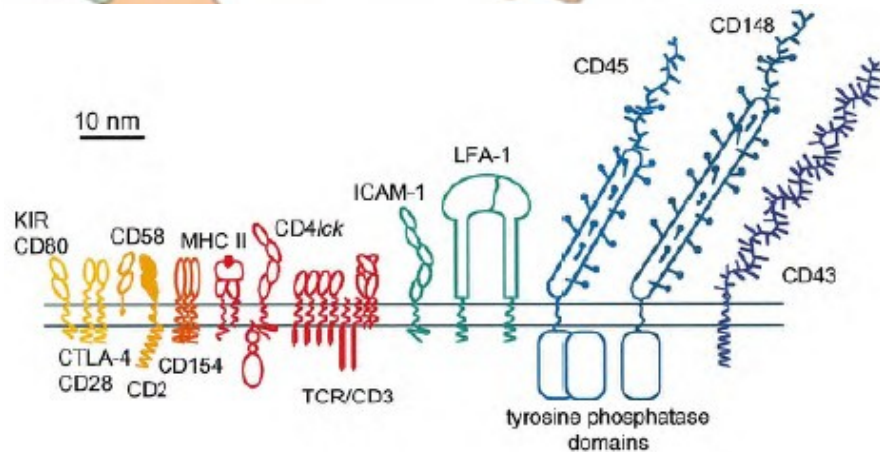
2- l'interaction cellulaire à proprement parler variable en durée et en stabilité

3- le détachement du LT après quelques minutes ou quelques heures suivi de la reprise



TCR = 7nm

CD43 ligand CD62E LT a = 43nm

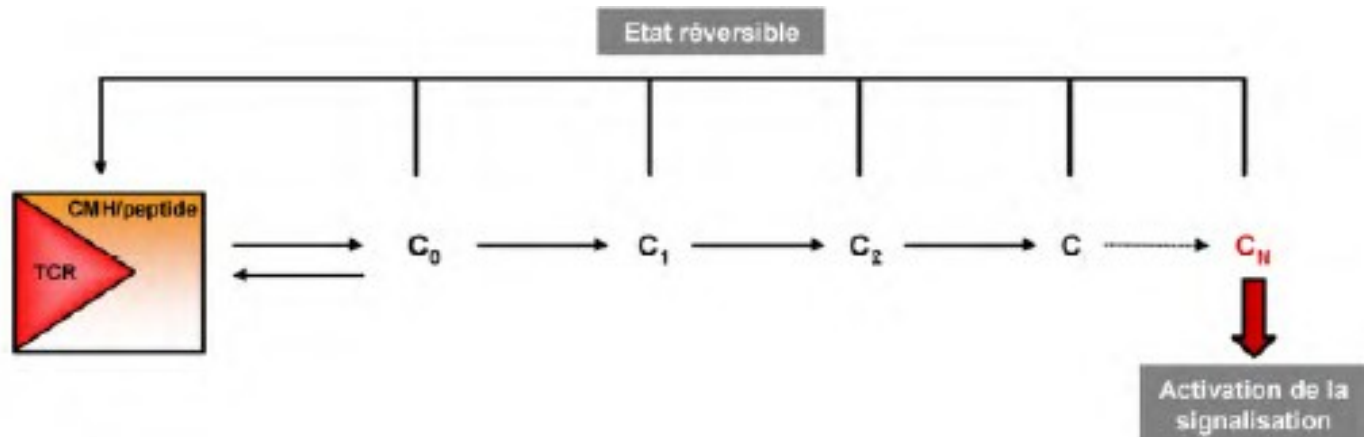
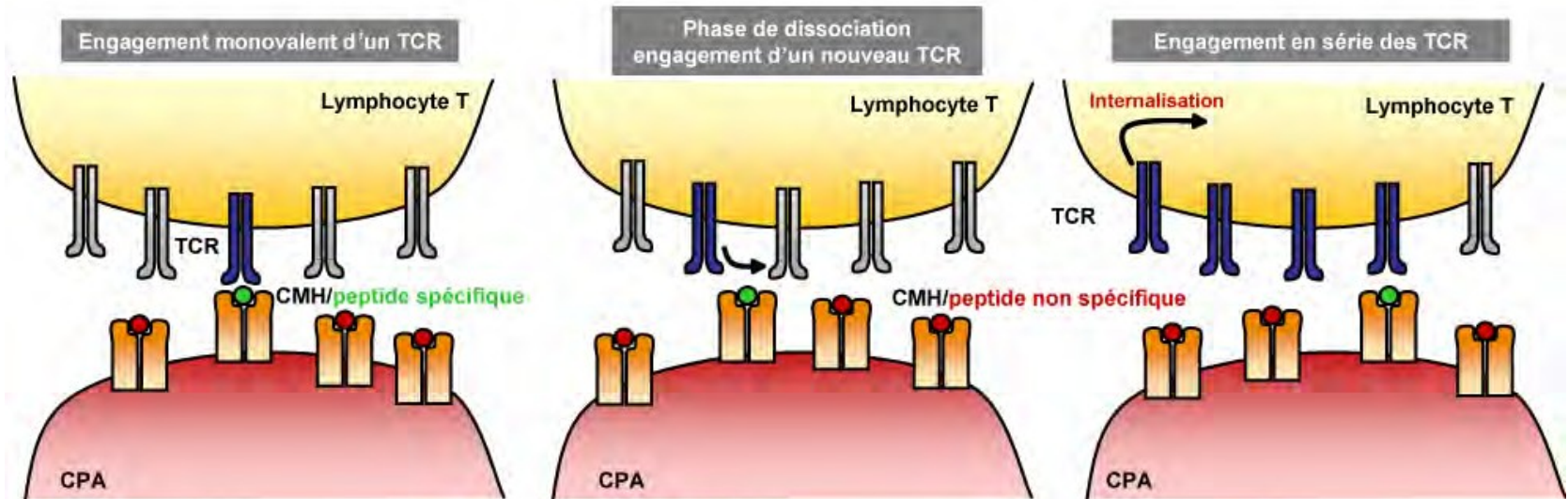


Dimensions des molécules exprimées à la surface des LT

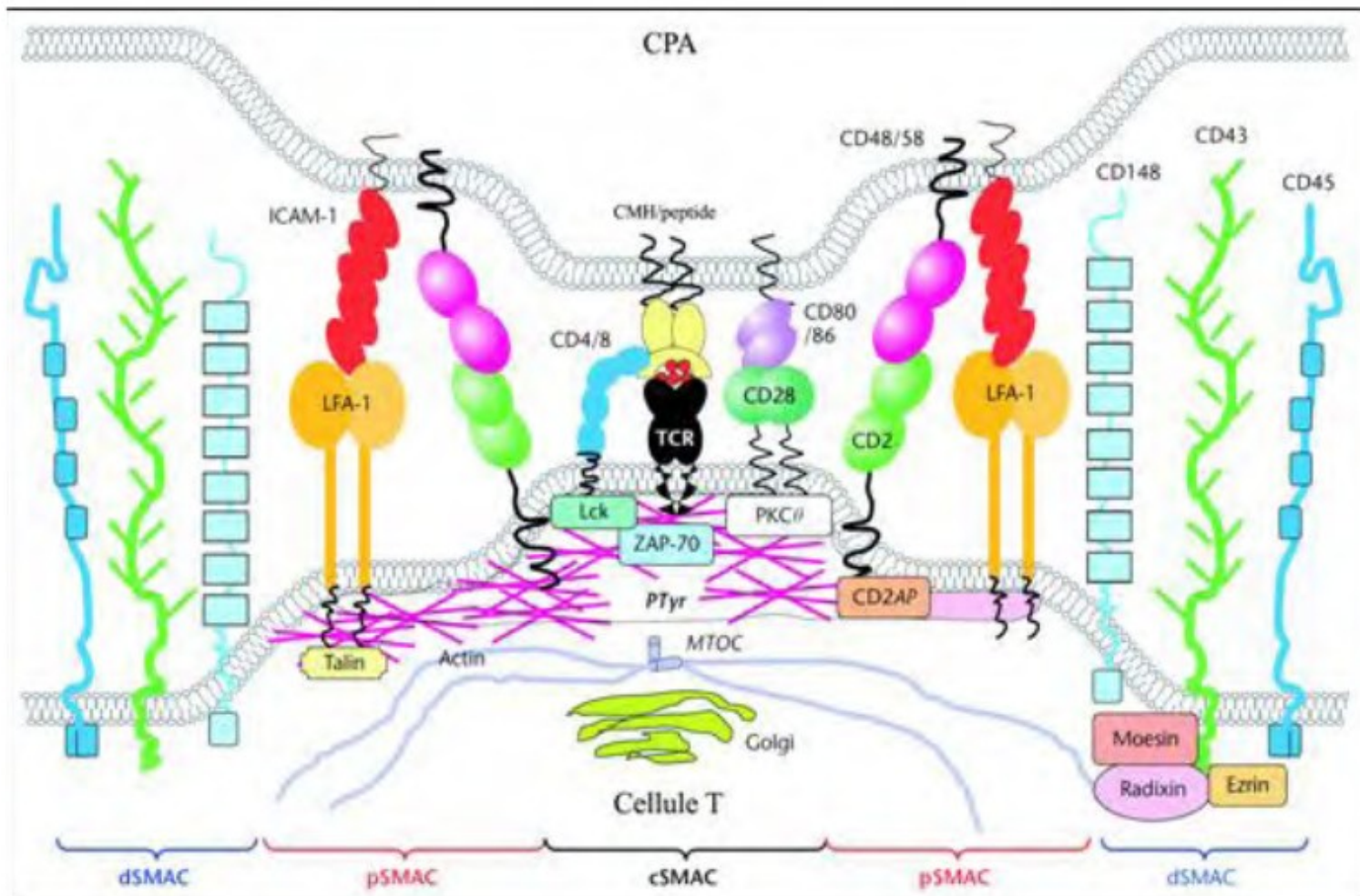
L'initiation du contact ou la recherche de l'antigène

- Contact LT –CPA se fait au niveau des **gg** lymphatiques
- Cette étape est indépendante de l'Ag
- LT se déplacent dans la zone T dp en cherchant des CPA portant des Ag spécifiques
- LT se déplacent avec une vitesse de 25 $\mu\text{m}/\text{min}$
- Les CPA (CD, LB) sont moins mobiles
- **LT peut scanner un grand nombre de CPA**
- Certaines études montrent en absence de l'Ag , 5000 LT scannent la même CPA /heure
- **Le premier contact assuré par LFA1/ICAM avant l'intervention de TCR**
- Le contact LFA1/ICAM1 dépend de l'activation de LT et/ou CPA

Engagement du TCR



Synapse immunologique



SMAC (Supra Molecular Activation Cluster).
 cSMAC (central SMAC) accumulation TCR CD28
 pSMAC (peridhrique SMAC) LFA1 CD2
 dSMAC (distale SMAC) autres

Synapse immunologique

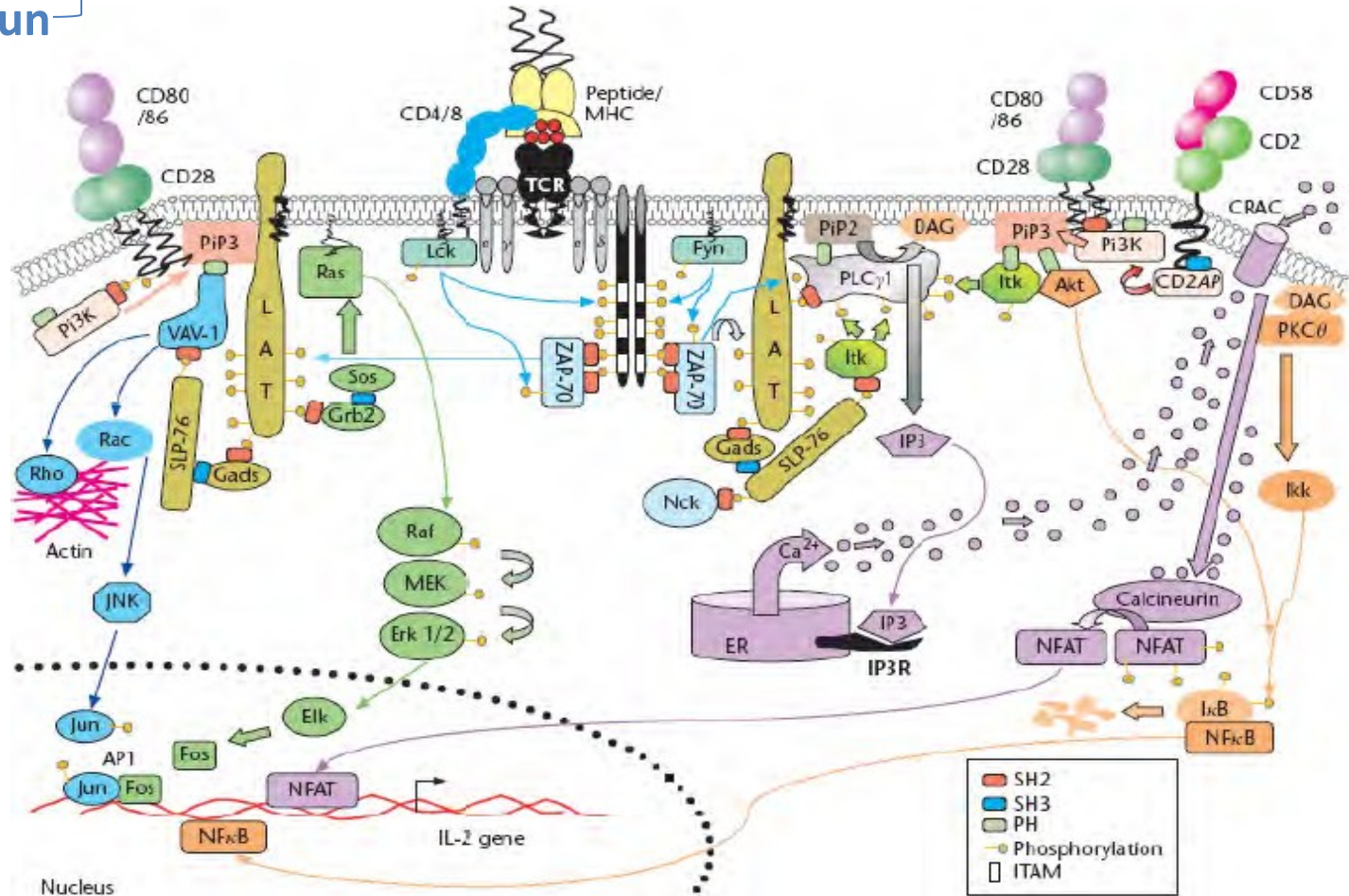
- 30 premières secondes, le LT stoppe sa migration et une large zone centrale d'accumulation d'ICAM-1
- engagement du complexe CMH/peptide par le TCR est dans la zone périphérique de l'aire de contact
- activation de ZAP-70 et LCK en périphérie avant la formation du cSMAC
- cinq minutes suivantes, les TCR engagés en périphérie migrent dans le centre, ICAM-1 se retrouve en périphérie
- CD4 s'accumule très rapidement au niveau du cSMAC
- L'enrichissement central initial de CD45 pourrait permettre d'expliquer comment l'activation de Lck
- signalisation comme ZAP-70, LAT, Grb2 migrent vers cSMAC

L'interaction cellulaire: stabilité et durée

- **LT commencent à faire des contact transitoire pendant 8h**
- **Puis le contact se stabilise durant une douzaine d'heures**
- **Engagement de TCR augmente l'affinité du LFA1 et immobilise le LT**
- **Ce stop du LT dépend du flux calcique**
- **Formation de synapses stables**
- **Les chimokines peuvent perturber le signal stop (ligands de CCR7 et CXCR3).**
- **Le CTLA 4 déstabilise la synapse**

Signalisation

- La voie calcique
 - La voie de la protéine kinase C (PKC)
 - La voie Ras/ERK
 - La voie Vav-1/Jun
- voie des MAP Kinases



Les voies de signalisation en aval du TCR

Terminaison de l'interaction cellulaire

Plusieurs mécanismes semblent

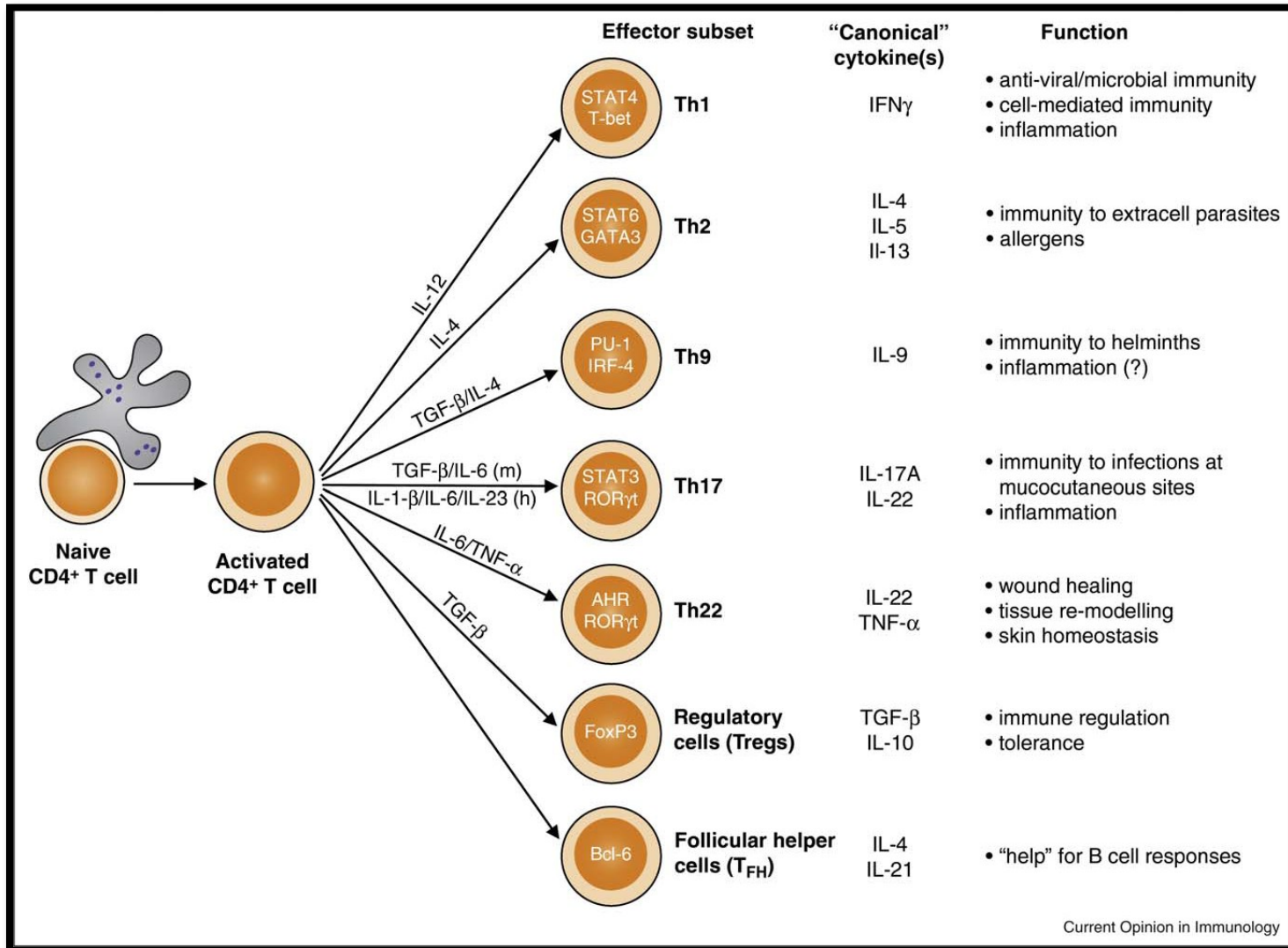
- l'internalisation et la dégradation des TCR ou son recyclage
- l'internalisation et la dégradation des molécules d'adhésion comme

LFA

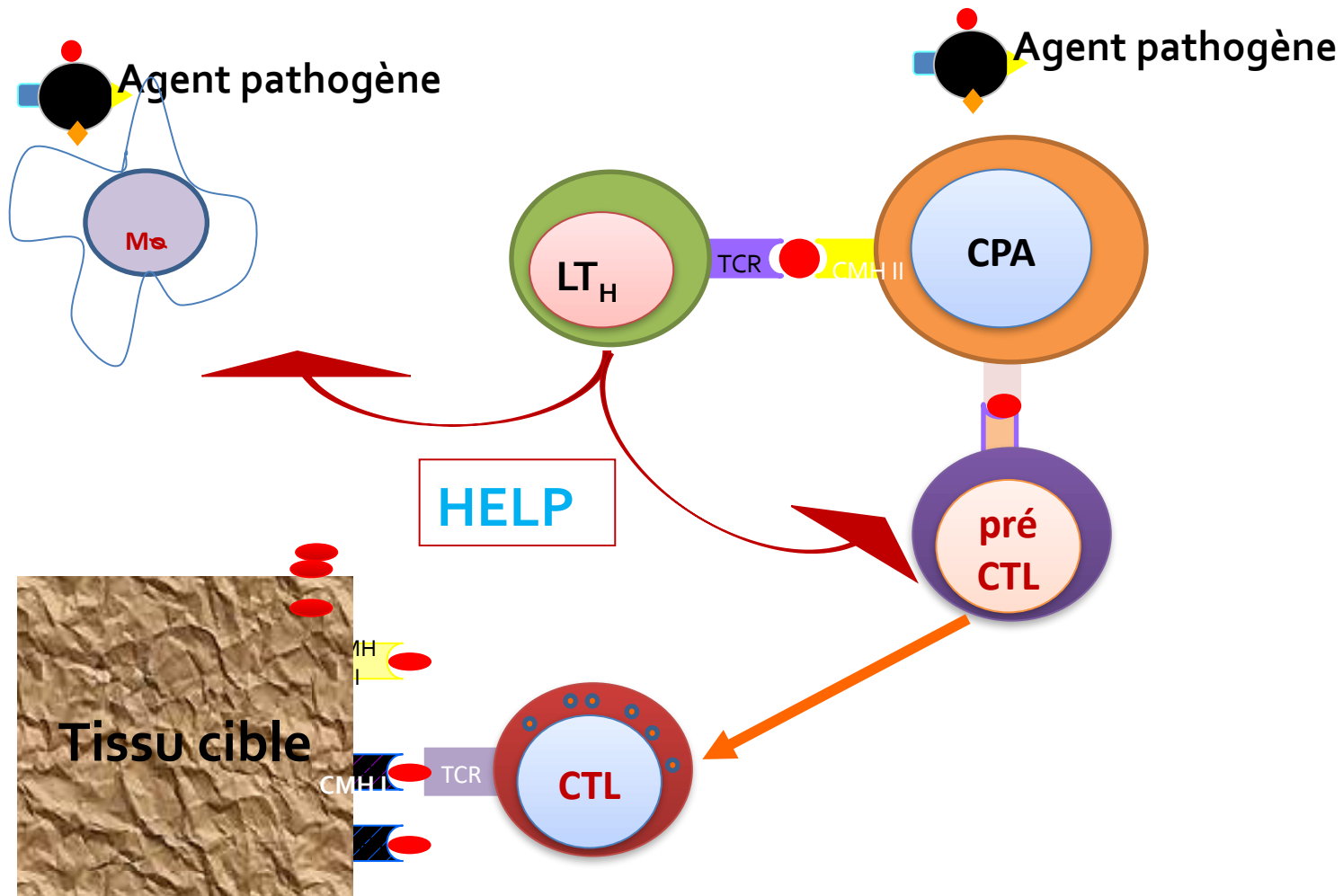
- l'augmentation d'expression et le recrutement à la synapse de récepteurs inhibiteurs tels que CTLA-4

- l'induction d'expression de chimiokines et de leurs récepteurs qui peut favoriser un phénotype migratoire.

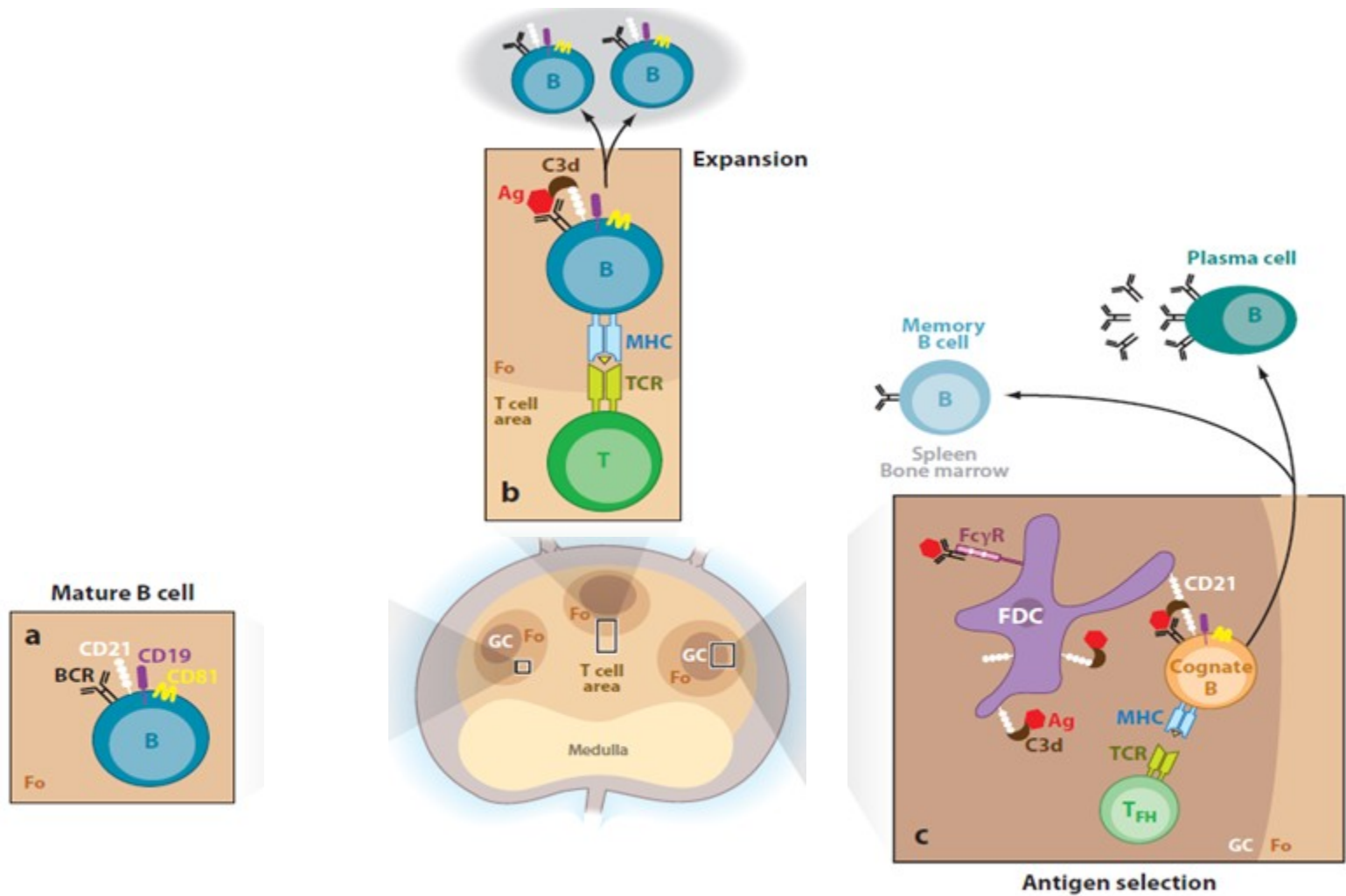
Polarisation



Interaction /réponse cellulaire



Interaction / réponse humorale



Interaction / réaction inflammatoire

