

Les cellules présentatrices d'antigène

D'après la communication de Jean-Claude Gluckman

*Inserm EMI-0013 & Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Immunopathologie de l'EPHE
Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis – Paris, France*

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes dites « professionnelles ». Ce sont les seules qui soient capables de stimuler une réponse primaire des lymphocytes T, c'est-à-dire d'initier la réponse immunitaire adaptative aux antigènes qu'elles présentent.

Rôle principal : apprêter l'antigène pour la présentation aux lymphocytes T.

Les antigènes extracellulaires sont endocytés, rejoignent le phagosome qui fusionne avec le lysosome. Les protéines antigéniques sont scindées en petits peptides qui s'associent aux molécules HLA de classe II, lesquelles sont alors exportées à la membrane et capables de présenter ces peptides aux lymphocytes T CD4 *helpers*.

Les antigènes synthétisés par la cellule elle-même sont dégradés dans le cytoplasme par l'intermédiaire du protéasome et s'associent sous forme de peptides aux molécules HLA de classe I qui présentent l'antigène aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques.

Des travaux récents montrent que des peptides provenant d'antigènes endocytés peuvent être présentés aux lymphocytes CD8 par les molécules HLA de classe I.

Le processus d'apprêtement fait passer les cellules dendritiques d'un stade immature à un stade mature. Les cellules immatures ont la capacité de capturer l'antigène et de l'apprêter, principalement par l'expression de récepteurs de surface (*Pattern Recognition Receptors*) reconnaissant des molécules portées par les agents microbiens et viraux (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) mais non exprimées à la surface des cellules eucaryotes. La cellule mature n'exprime plus ces molécules. La cellule immature exprime des molécules du CMH de classe II intracytoplasmiques ; dans la cellule mature, ces molécules sont exportées à la membrane, permettant la présentation (Figure).

Des chimiokines présentes à la surface des cellules dendritiques permettent leur domiciliation tissulaire ou, au fur et à mesure de la maturation, leur domiciliation dans les organes lymphoïdes.

Les cellules dendritiques peuvent également être stimulées par la reconnaissance du « non-soi » ou bien par des signaux de danger émis par les agents pathogènes ou les cellules tissulaires altérées dans un contexte infectieux ou inflammatoire (Heath R, Carbone FR, *Nature* 2003; vol. 425). De plus en plus d'arguments plaident pour un rôle conjoint de ces deux types d'activation.

Les cellules dendritiques appartiennent à trois populations différentes :

- cellules de Langerhans (peau et épithéliums muqueux), marqueur spécifique : la Langerine, composant majeur des granules de Birbeck ;
- cellules dendritiques myéloïdes (tissus interstitiels, notamment le derme), marqueur : DC-SIGN ;
- cellules dendritiques plasmacytoïdes (organes lymphoïdes et sang), exprimant les récepteurs α à l'IL-3 (IL-3R α).

Quelles sont les voies de différenciation des cellules dendritiques ?

Les cellules dendritiques sont cultivées à partir de :

- progéniteurs CD34 de la moelle ou du sang de cordon ombilical.

Il existe une dichotomie entre les cellules dendritiques myéloïdes provenant de précurseurs intermédiaires exprimant CD14 (marqueur des macrophages) et non CD1a (souvent exprimé dans les cellules dendritiques), et les cellules de Langerhans provenant de précurseurs intermédiaires exprimant CD1a et non CD14.

En culture : possibilité de passer d'une population à l'autre avec des facteurs de croissance tels le TGF- β ou l'IL-4.

- monocytes.

Selon les facteurs de croissance utilisés, possibilité de mimer la transition entre immunité innée et adaptative.

Si l'on ajoute du TGF- β à la culture, une proportion non négligeable des cellules dendritiques produites ont les caractéristiques de cellules de Langerhans. Ces populations distinctes peuvent donc provenir de précurseurs identiques.

Qu'est-ce qu'une cellule dendritique ? Un lignage original individualisé ou un phénotype associé à un profil fonctionnel ?

Il s'agit d'une fonction de cellules de lignée myéloïde ou lymphoïde qui, à un moment donné, doivent présenter l'antigène et acquièrent les propriétés permettant de le faire.

La fonction de ces cellules est de présenter l'antigène aux lymphocytes T et d'activer ces lymphocytes à produire les cytokines et les capacités effectrices qui sont les leurs.

Les cytokines ainsi produites peuvent être de type Th1 (essentiellement IFN- γ) et induire l'expansion de la réponse cellulaire ou de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) favorisant la réponse anticorps.

La réponse des cellules dendritiques semble due principalement à l'engagement de leurs *Pattern Recognition Receptors* de surface, parmi lesquels les récepteurs Toll-like (11 types chez l'homme). Chacun d'entre eux reconnaît des molécules différentes sur les bactéries ou les virus, ADN non méthylé ou ARN double brin, et induit ainsi des circuits d'activation intracellulaire différents dans la cellule dendritique et une activation différente des lymphocytes T mis en contact des cellules dendritiques.

La mise en œuvre de l'activation diffère selon que les cellules dendritiques restent immatures ou incomplètement matures et selon le fait que l'antigène est capté par une lectine ou bien par un récepteur Toll.

Selon la population activée initialement et l'environnement, le contrôle par la cellule dendritique sera différent. Il est important de pouvoir aujourd'hui maîtriser ce phénomène pour utiliser les cellules dendritiques *ex vivo* dans le cadre de l'immunothérapie cellulaire ou les contrôler *in situ* pour s'en servir comme « adjuvants naturels » dans un contexte de vaccination thérapeutique anti-virale ou anti-tumorale.

