

# Cellules dendritiques

<http://www.assim.refer.org/>

Livre L2

Chapitre cellules dendritiques

Pr Sophie Caillat-Zucman

Laboratoire d' Immunologie, Hôpital Robert Debré

et INSERM U986, Hôpital St-Vincent de Paul

sophie.caillat@inserm.fr

# Découverte des cellules dendritiques (DC)

## IDENTIFICATION OF A NOVEL CELL TYPE IN PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS OF MICE

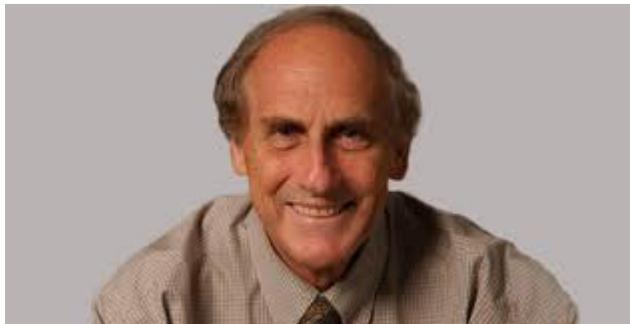
### I. MORPHOLOGY, QUANTITATION, TISSUE DISTRIBUTION\*

BY RALPH M. STEINMAN† AND ZANVIL A. COHN

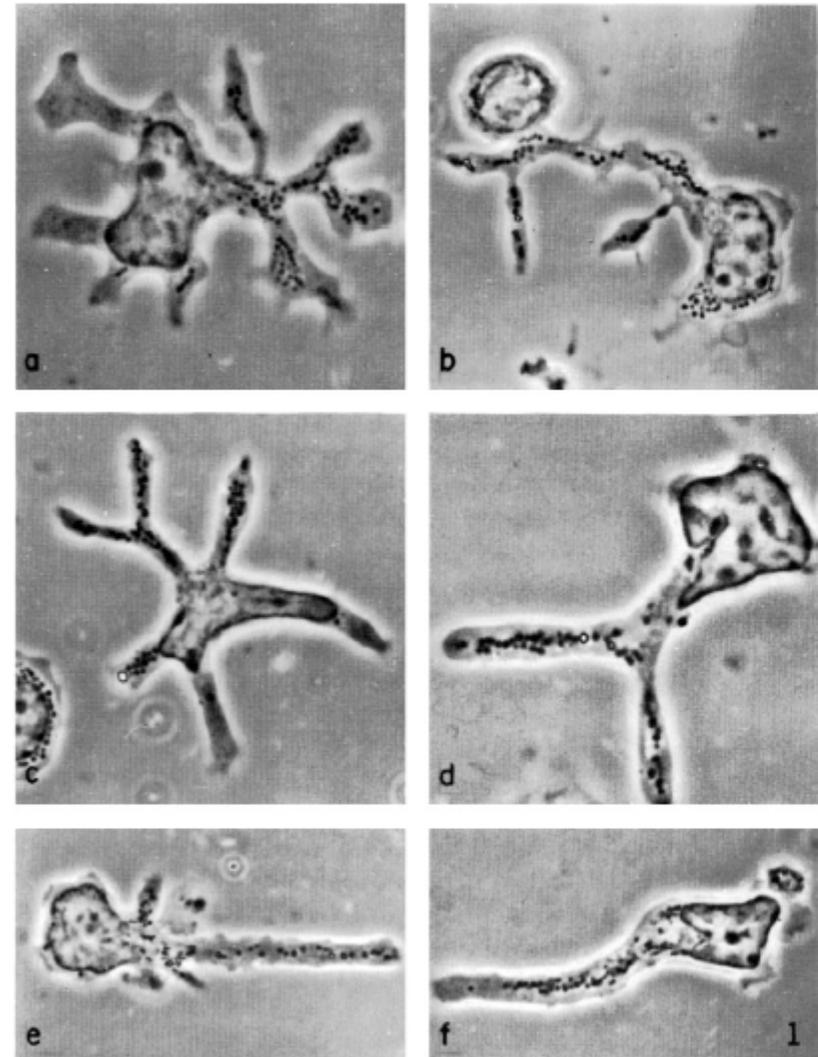
(From *The Rockefeller University, New York 10021*)

(Received for publication 19 January 1973)

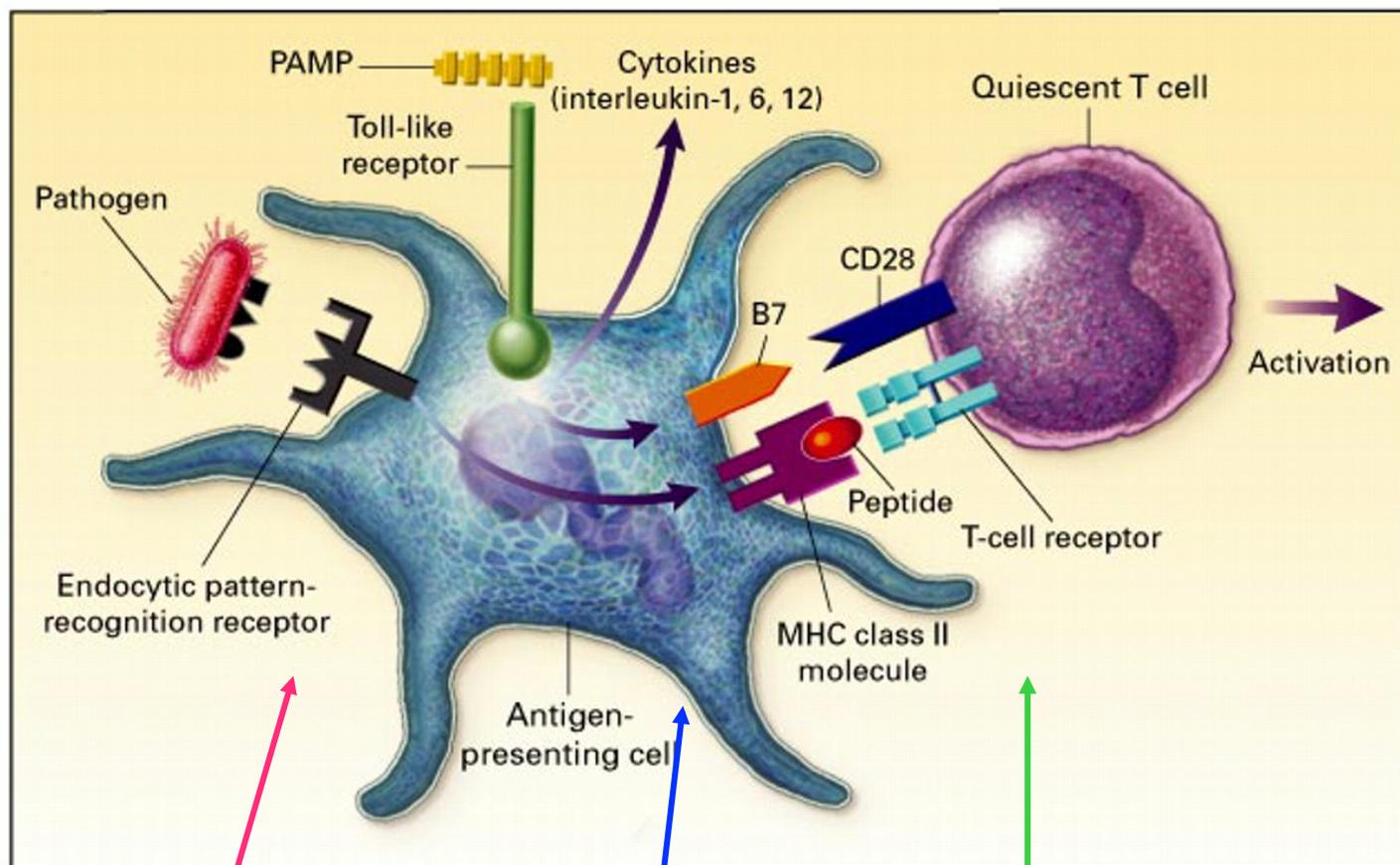
During the course of observations on the cells of mouse spleen that adhere to glass and plastic surfaces, it was clear that this population was quite heterogeneous. In addition to mononuclear phagocytes, granulocytes, and lymphocytes, we noticed a large stellate cell with distinct properties from the former cell types. In this paper, we describe the morphology, quantitation, and tissue distribution of this novel cell as identified *in vitro*. In following papers, we will further characterize it with respect to its functional properties *in vitro*, as well as its localization and properties *in situ*.



*R. Steinman, Prix Nobel de Médecine 2011*



# DC = cellules professionnelles pour la présentation d'antigènes aux lymphocytes T (naïfs)



signaux de danger

maturation

activation des LT

# Rôle des DC dans le contrôle des réponses immunitaires adaptatives

## Time course of innate vs adaptive immune response

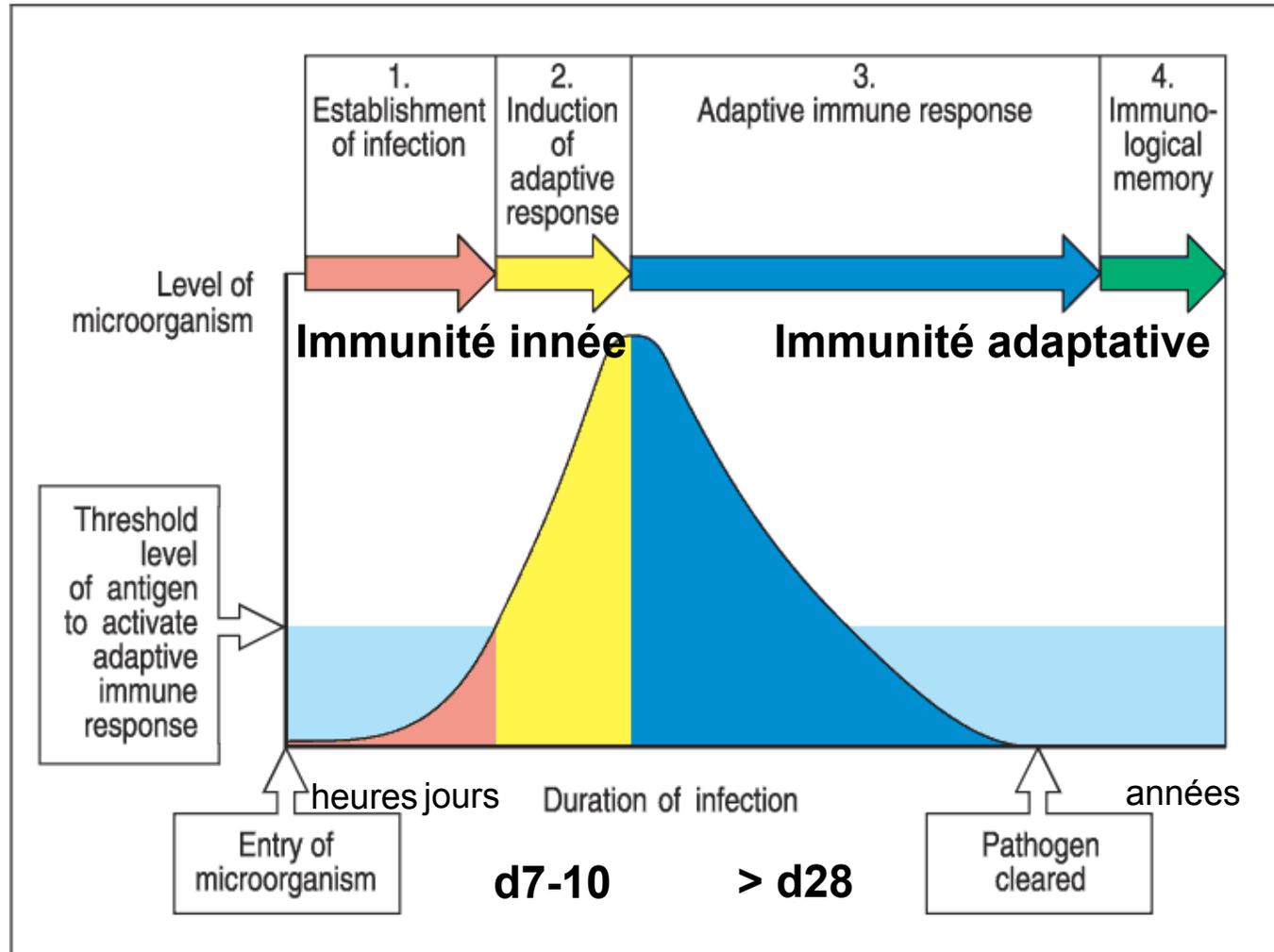


Fig 10.1 © 2001 Garland Science

# Origine des DC

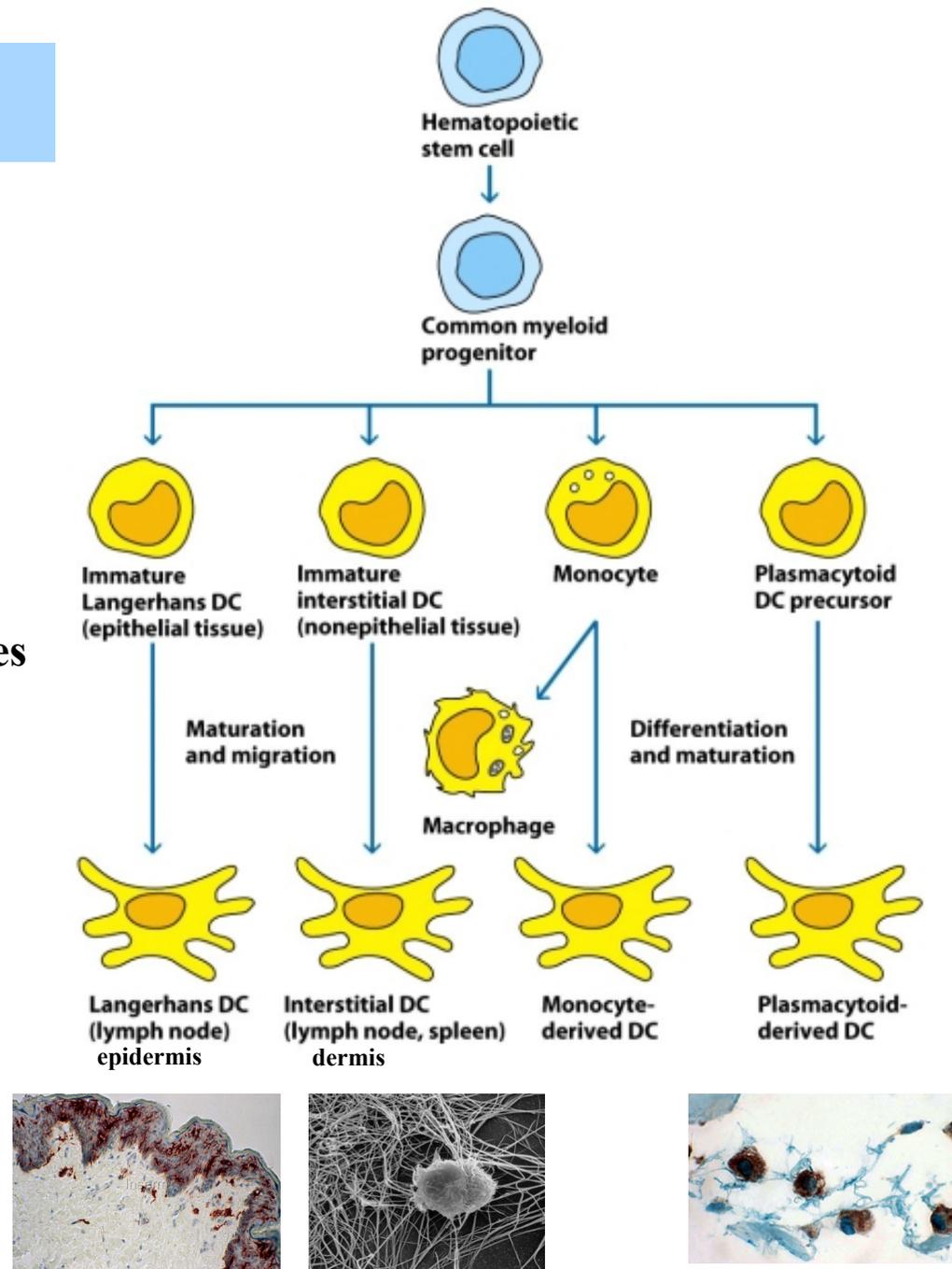
- progéniteur hématopoïétique
- progéniteur myéloïde commun

DC myéloïdes  
(conventionnelles)

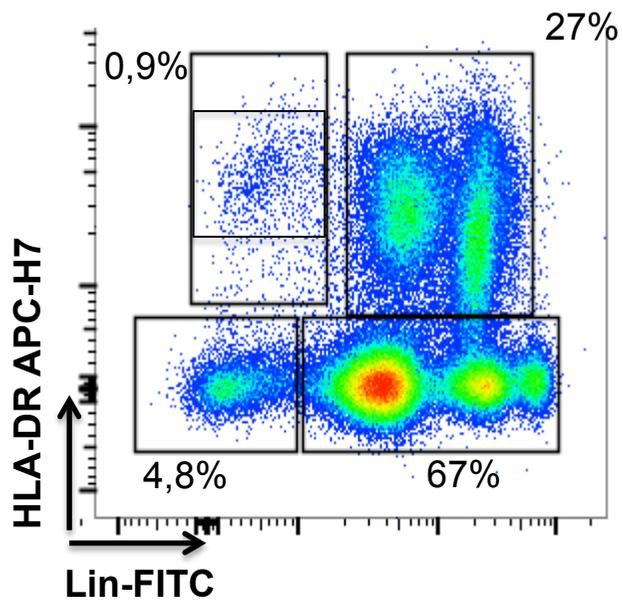
DC plasmacytoïdes

Langerhans  
Interstitielles

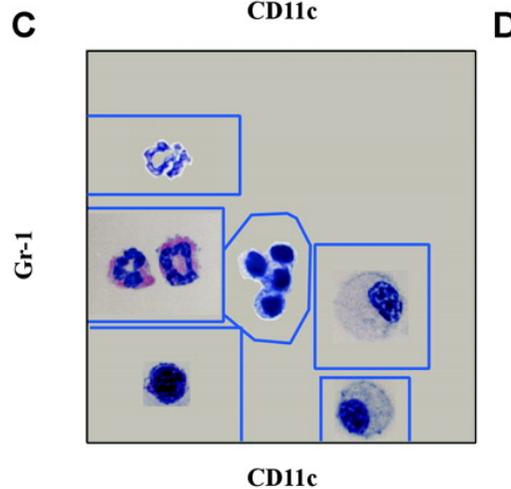
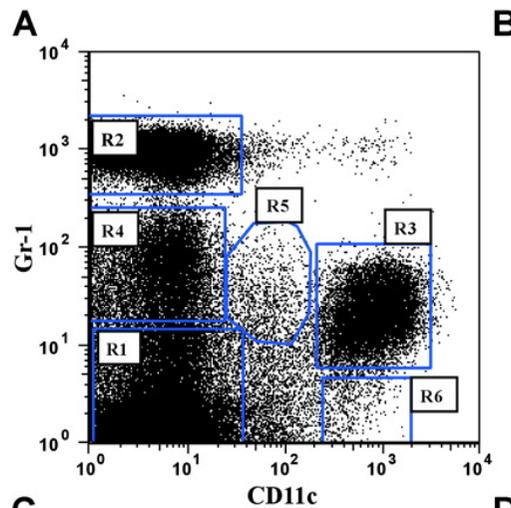
Localisation anatomique



# DC: population rare (ex des DC sanguines)



T. Barbin & V. Godot



	% of cells in region	prevailing cell type
R1	56	lymphocytes (68%)
R2	20	neutrophils (98%)
R3	11	macrophages (97%)
R4	11	eosinophils (69%)
R5	1.3	pDCs (96%)
R6	0.7	mDCs (95%)

## Caractéristiques communes des DC

- Présence++ dans les tissus en contact avec l'extérieur (peau, poumons, intestin) où elles vont rencontrer des antigènes extrinsèques/agents pathogènes
- Mobilité
- Surveillance de l'environnement
  - capture d'antigènes
  - dégradation en peptides
  - présentation des peptides par CMH
- Migration vers ganglions/rate
- Rencontre avec lymphocytes T exprimant un TCR spécifique du peptide/CMH
- Activation T

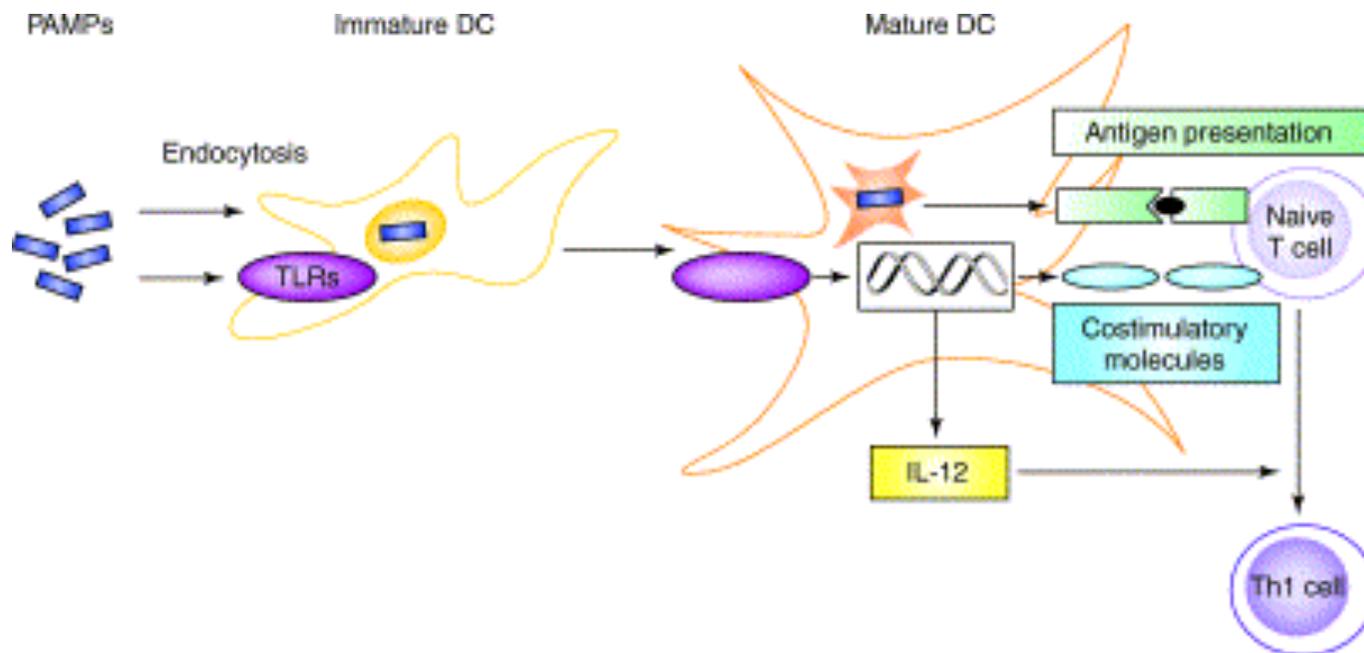
# Coordination de localisation/maturation/fonction

## DC immatures

- cellules de Langerhans (peau, muqueuses)
- DC interstitielles (tissus non lymphoïdes)

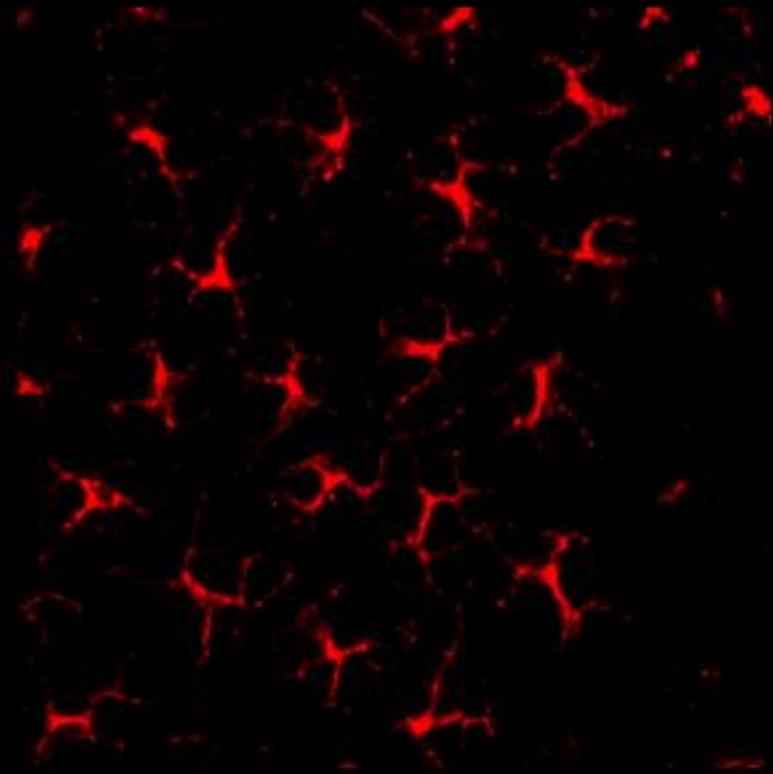
## DC matures

DC interdigitées (ganglions)



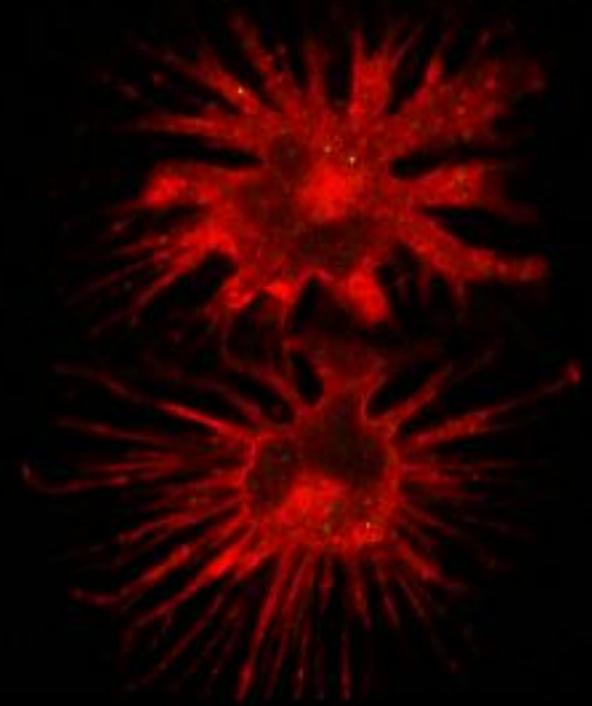
capture de l'Ag  
rôle ++ réponse anti-bactérienne

présentation de l'Ag  
activation LT naïfs



Danger

  
(e.g. LPS or TNF- $\alpha$ )  
Ex: composés  
bactériens



MHC class II

Cellules de Langerhans immatures :

capture de l'antigène

Cellules de Langerhans matures :

activité APC

## I- DC cellules sentinelles qui patrouillent les tissus pour détecter un danger via des « signaux de danger »

**Signaux Exogènes** : structures conservées spécifiques aux micro-organismes

**Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)**

ex: LPS, peptidoglycane, lipoprotéines, ADN bactérien, ARN viral

Les récepteurs des PAMP sont les **Pattern Recognition Receptors (PRRs)**

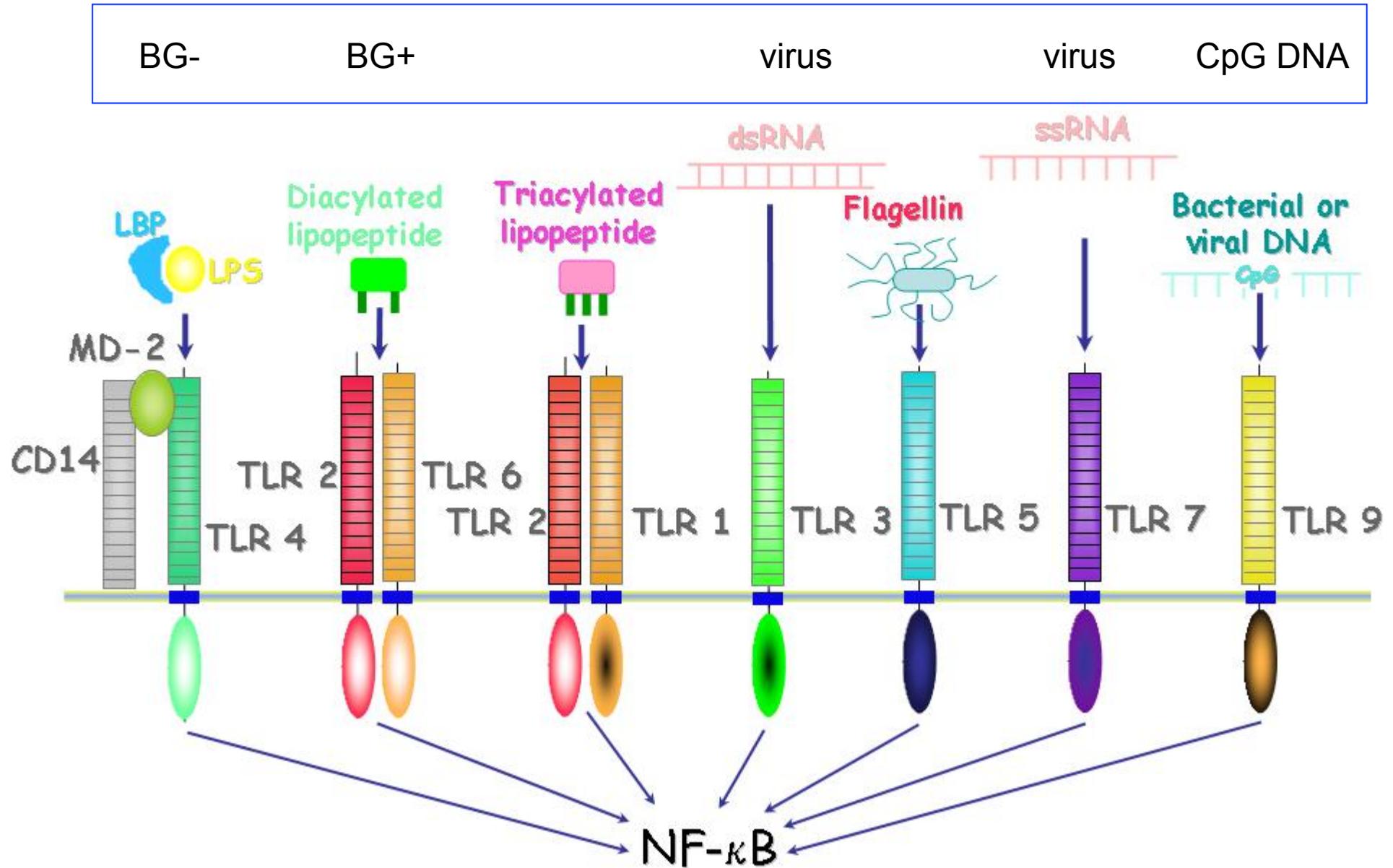
ex: Toll-Like Receptors (TLR), Nod-Like receptors (NLR), C-lectin Receptors (CLR)

**Signaux Endogènes**: produits par les cellules stressées ou abîmées

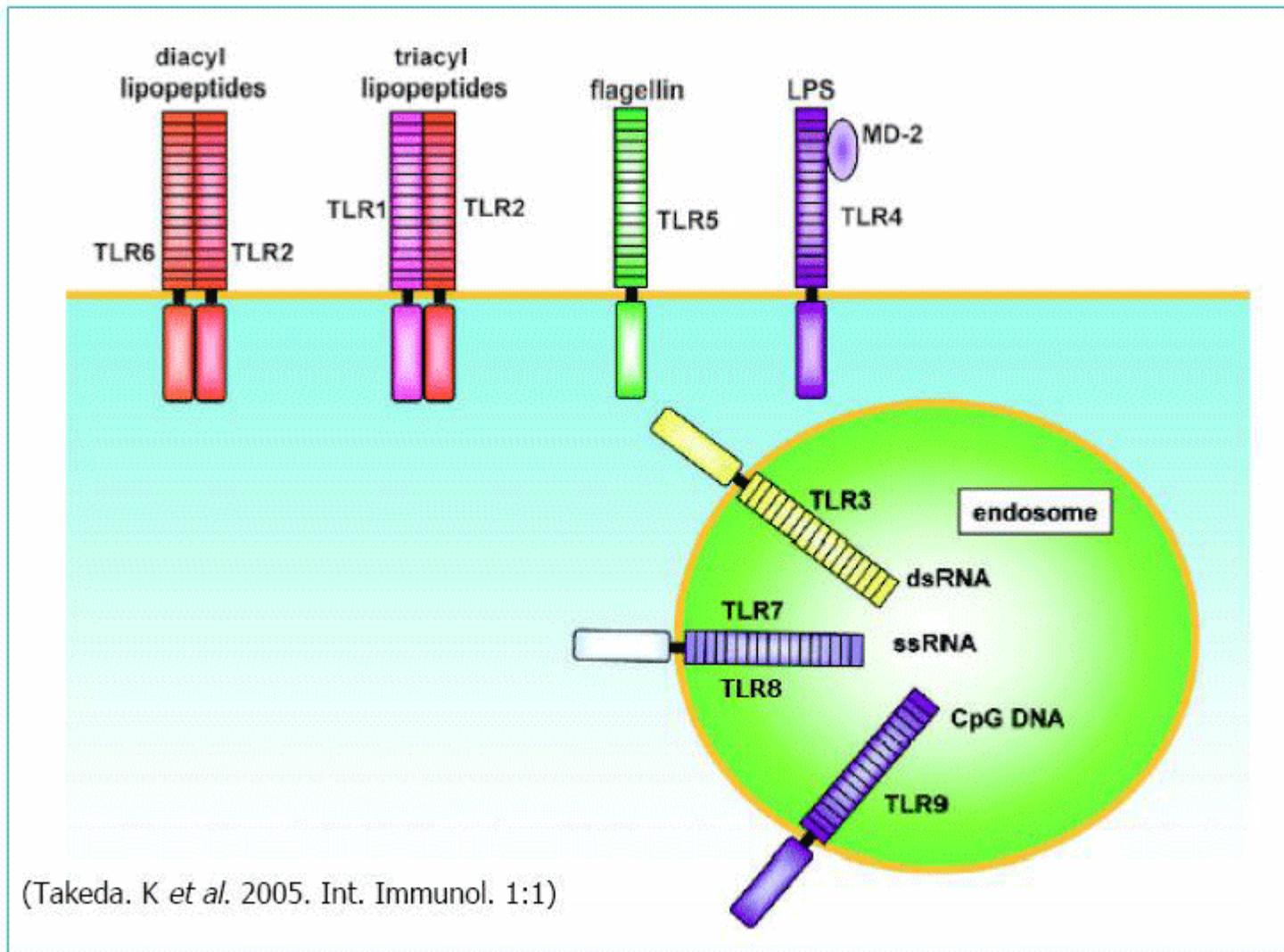
**Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs)**

ex: IL-1, acide urique, heat shock proteins, alarmines ...

# PRRs (1): la famille des Toll-Like Receptors TLRs

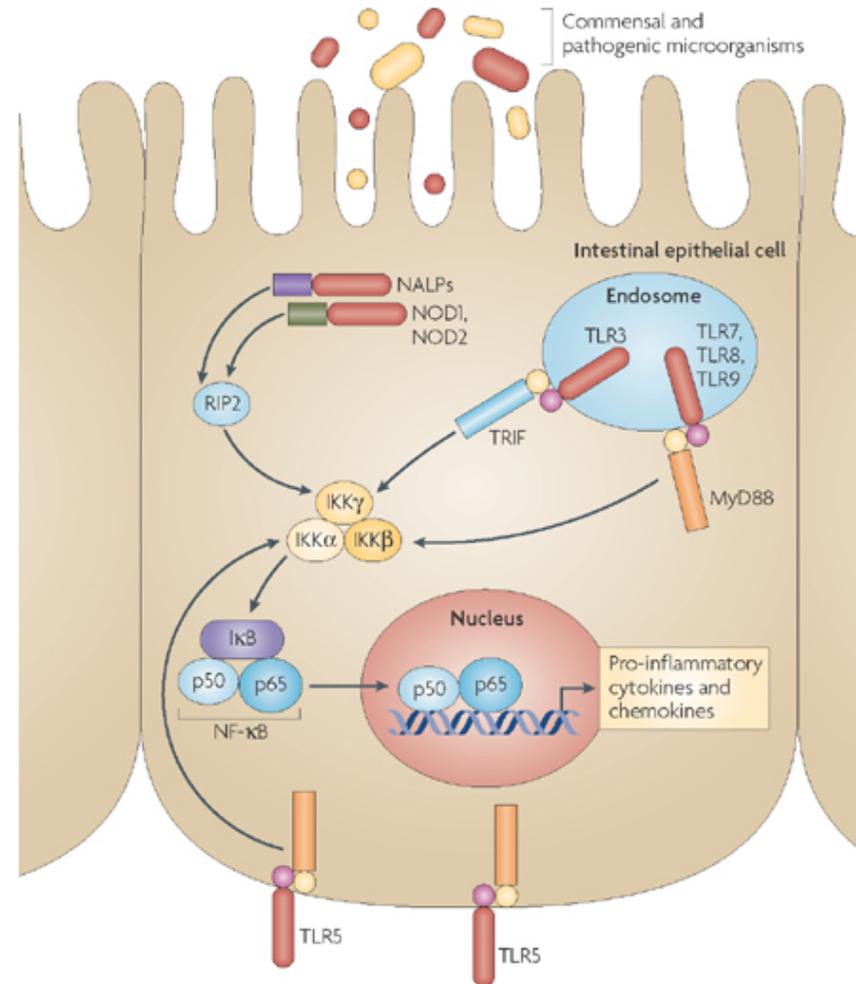


**TLRs reconnaissent des lipides ou des acides nucléiques, et sont localisés à la surface cellulaire ou dans des compartiments intra-cellulaires**



## PRRs (2): la familles des NLRs

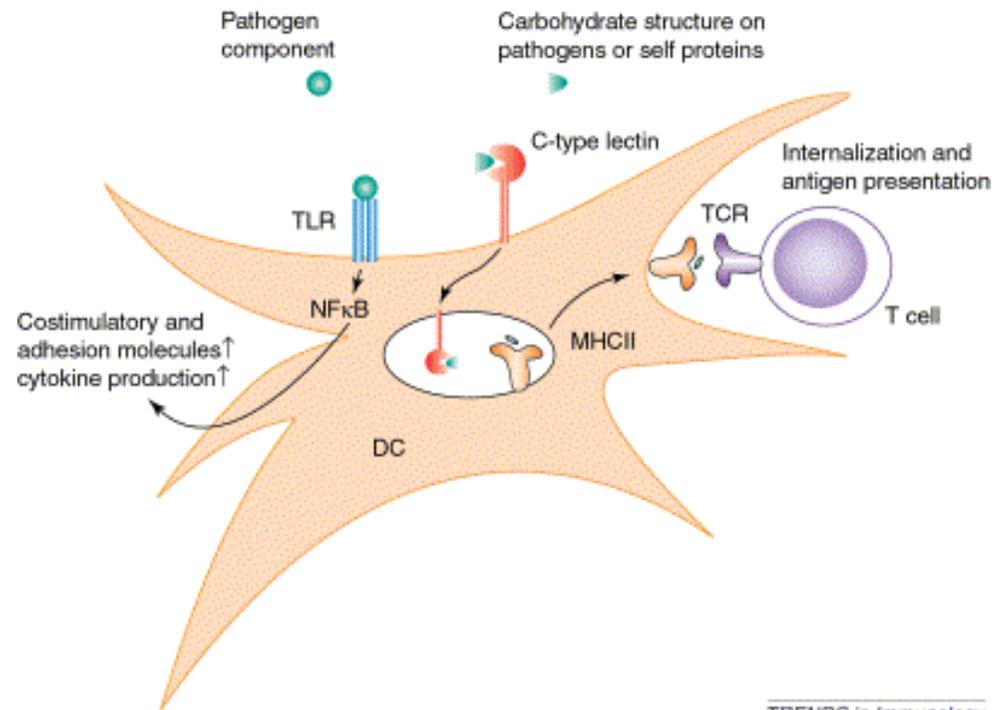
(nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors



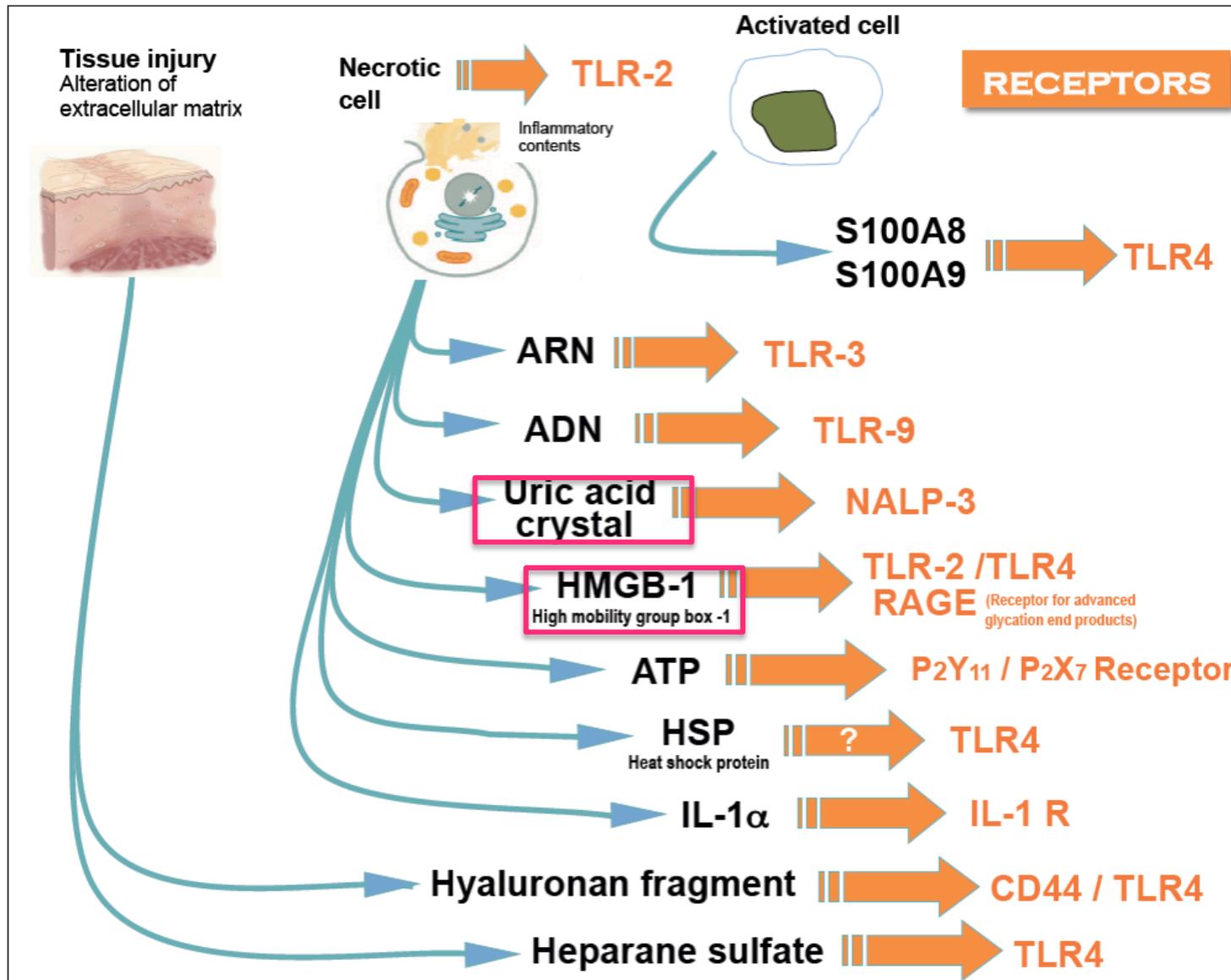
NLRs reconnaissent des peptidoglycane bactériens

# PRRs (3): la familles des CLR C-lectin Receptors

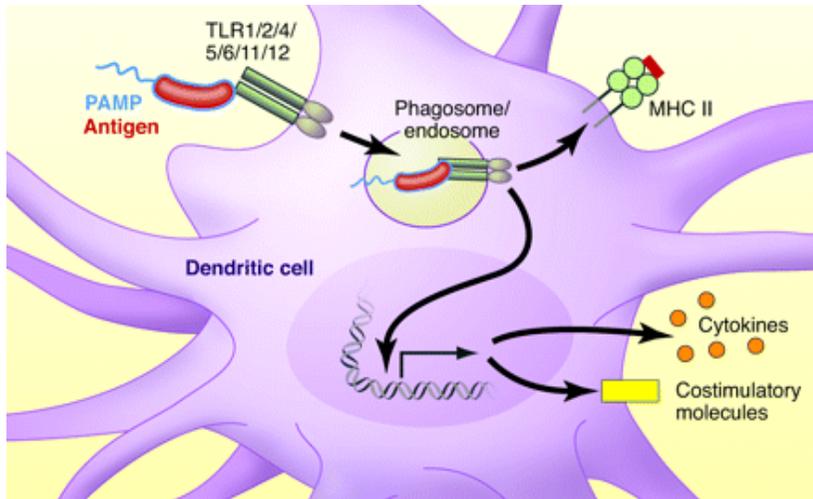
CLRs reconnaissent les carbohydrates des glycoprotéines d'agents pathogènes  
BDCA2 (sur pDC), langerine (sur DC Langerhans), DC-SIGN (DC interstitielles)



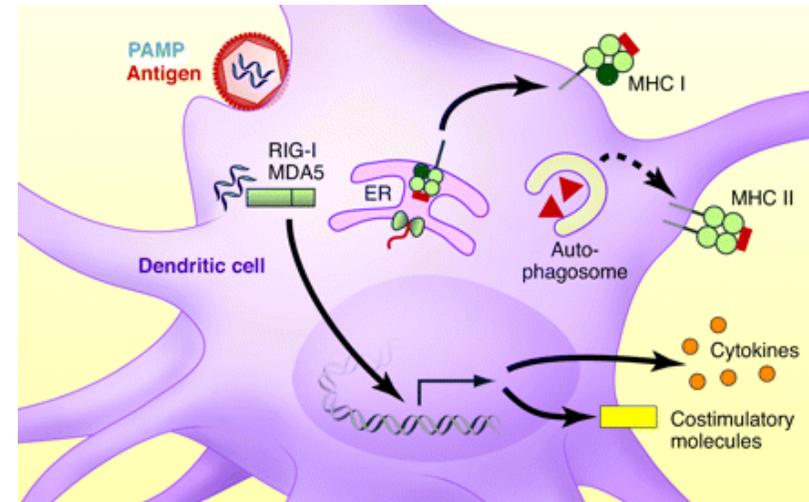
# Autres signaux de danger associés à des produits tissulaires ou cellulaires (DAMPs)



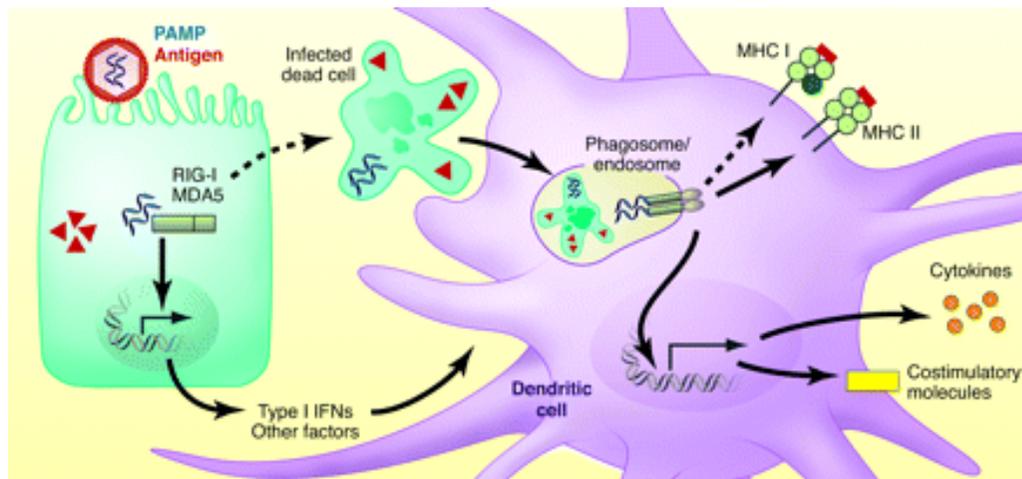
# Différents modes de reconnaissance des pathogènes par les DC grâce aux différents PRR



pathogène exogène



pathogène endogène

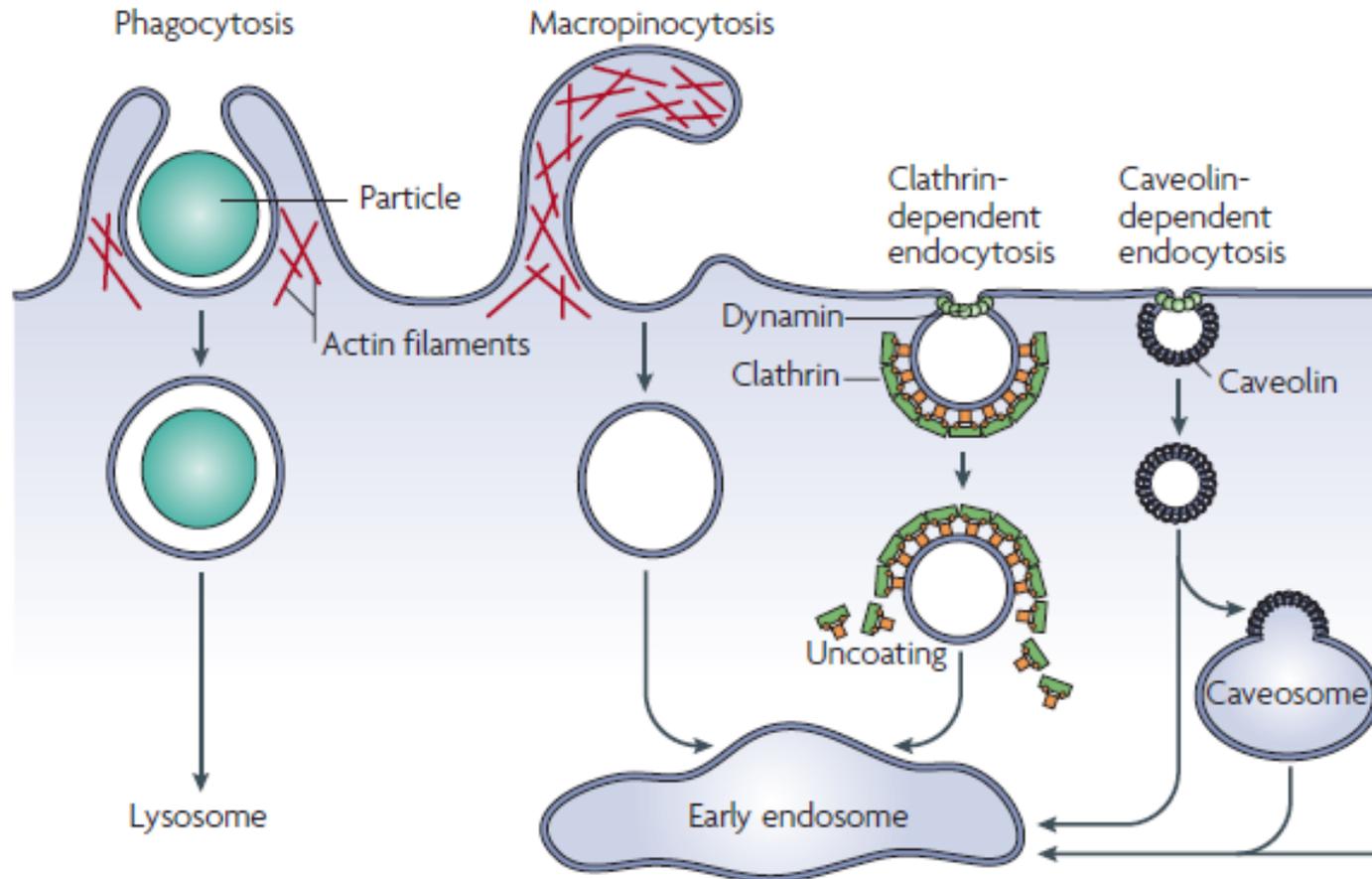


cellule infectée par un virus

**Conséquence commune:  
production de molécules  
pro-inflammatoires**

**Recrutement d'autres DC  
au site inflammatoire**

## II- Capture de l'Ag

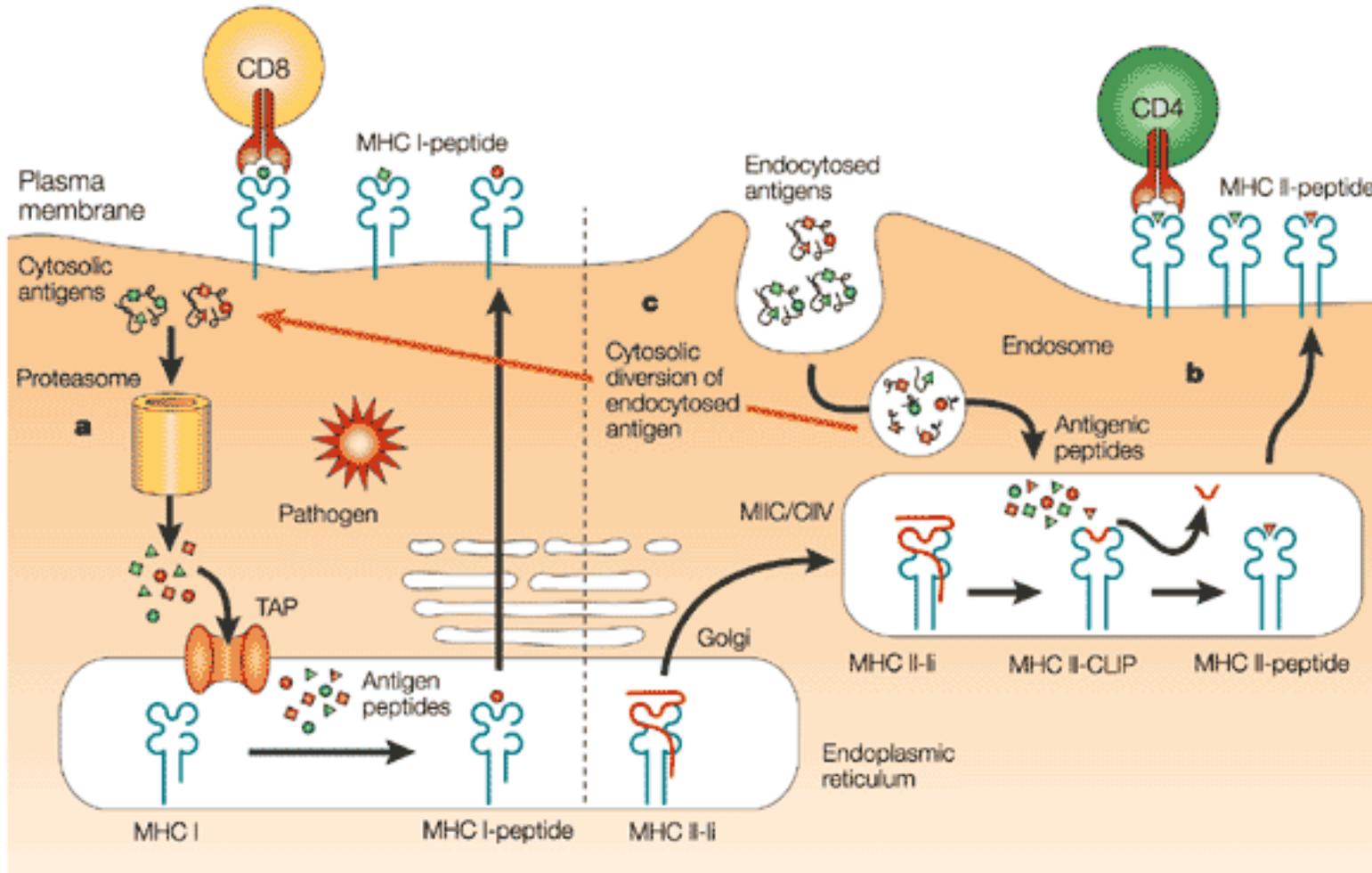


**phagocytose**  
(cellule)  
++ si opsonisation

**pinocytose**  
(Ag solubles)

**endocytose**  
via récepteurs  
(mannose R, FcR, dectin...)

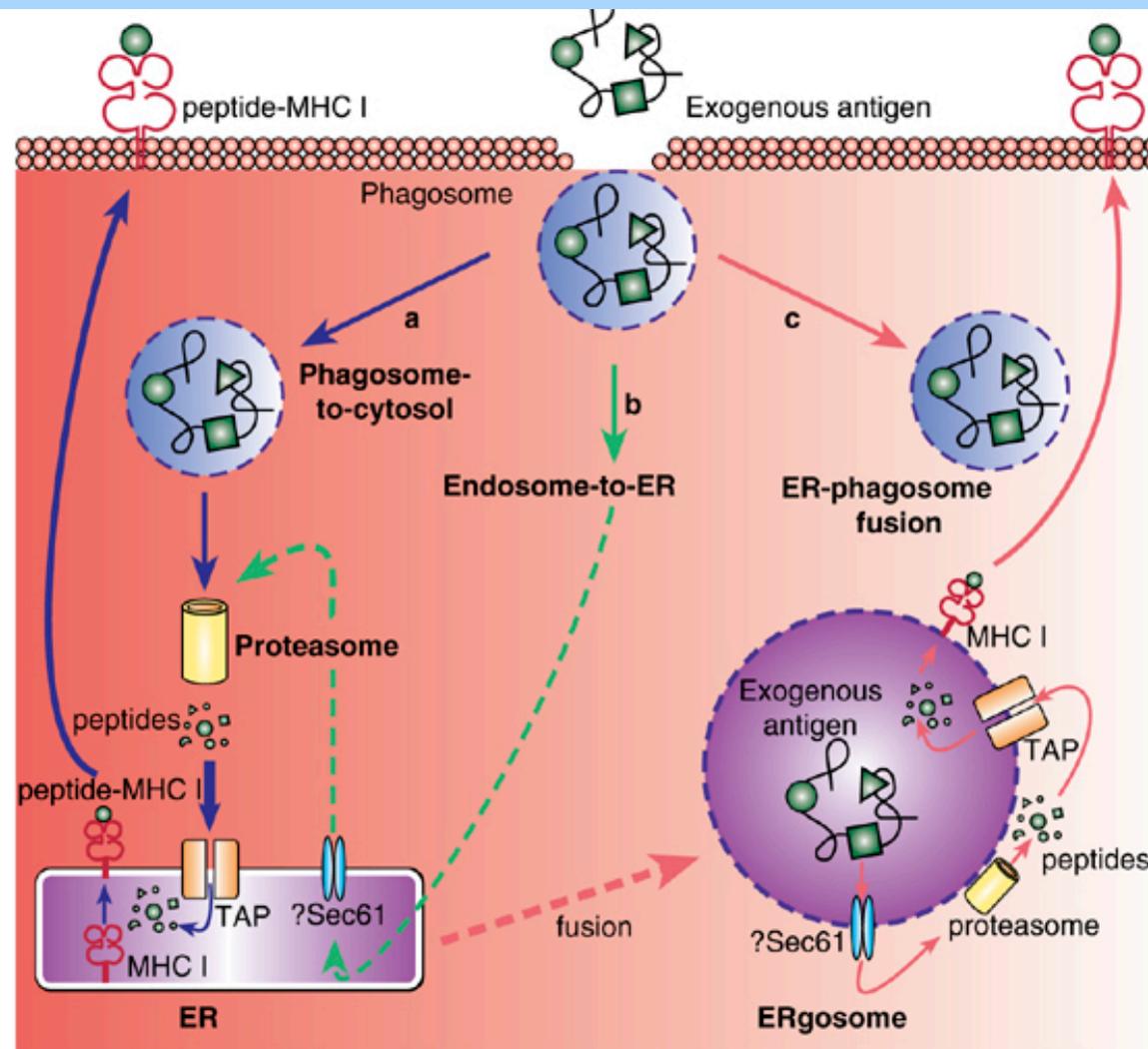
# Capture, apprêtement et présentation de l'Ag par les DC



Ag endogène /CMH-I

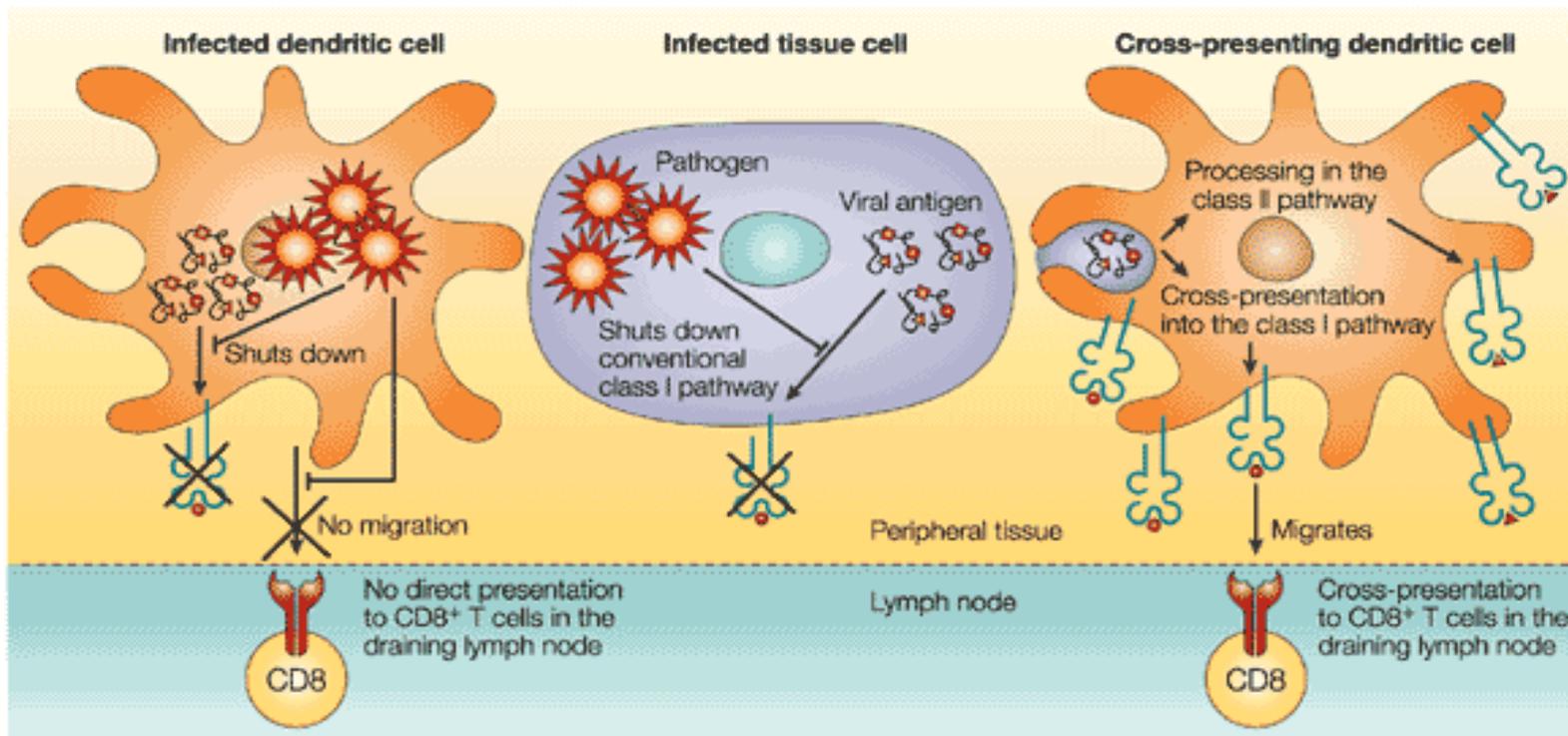
Ag exogène/CMH-II

# Présentation croisée d'Ag exogène par le CMH-I: une propriété unique des DC

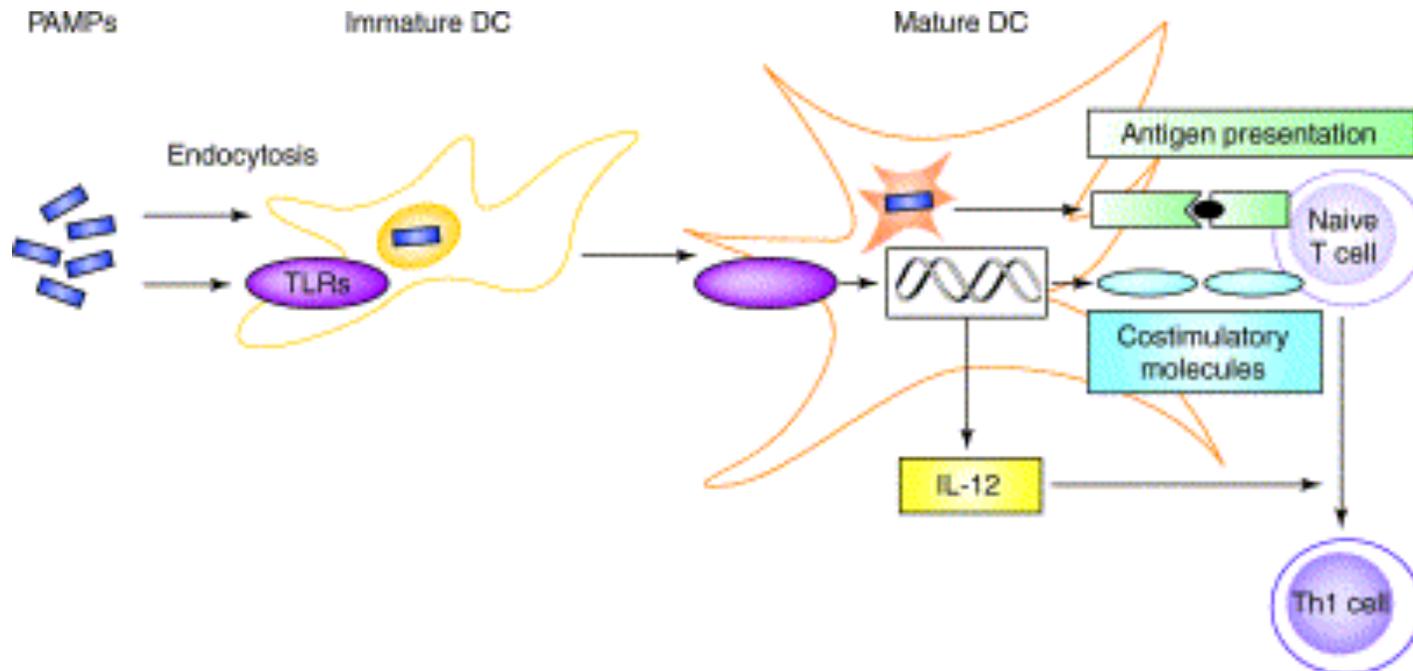


# Intérêt ++ de la présentation croisée d' Ag viraux

Certains virus détournent la fonction des DC:  
ex: inhibition de la présentation par CMH-I, blocage de migration DCs.



# III- Maturation/Migration des DC



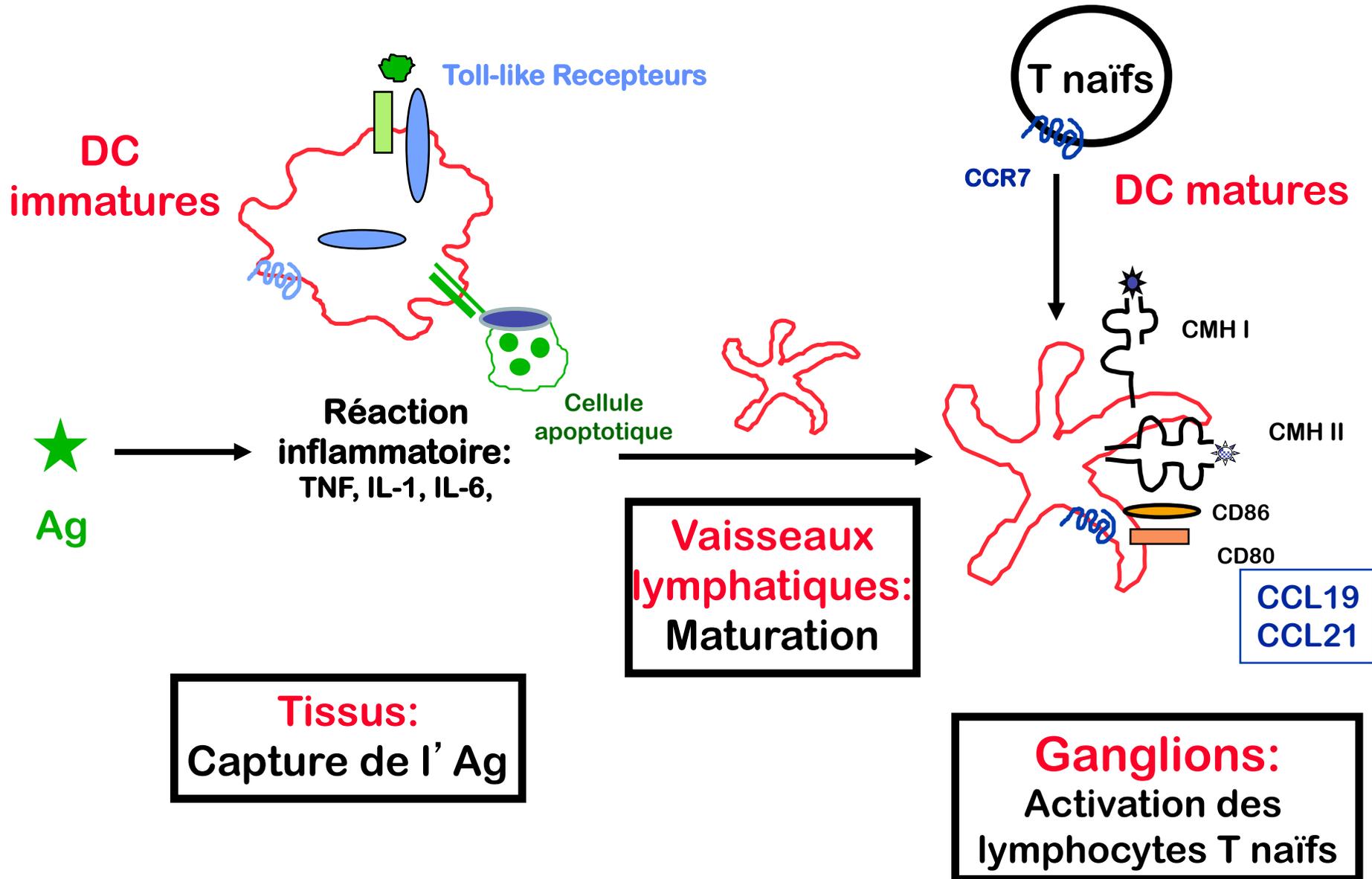
TRENDS in Microbiology

**1:**  
Reconnaissance du danger  
Capture d'antigène

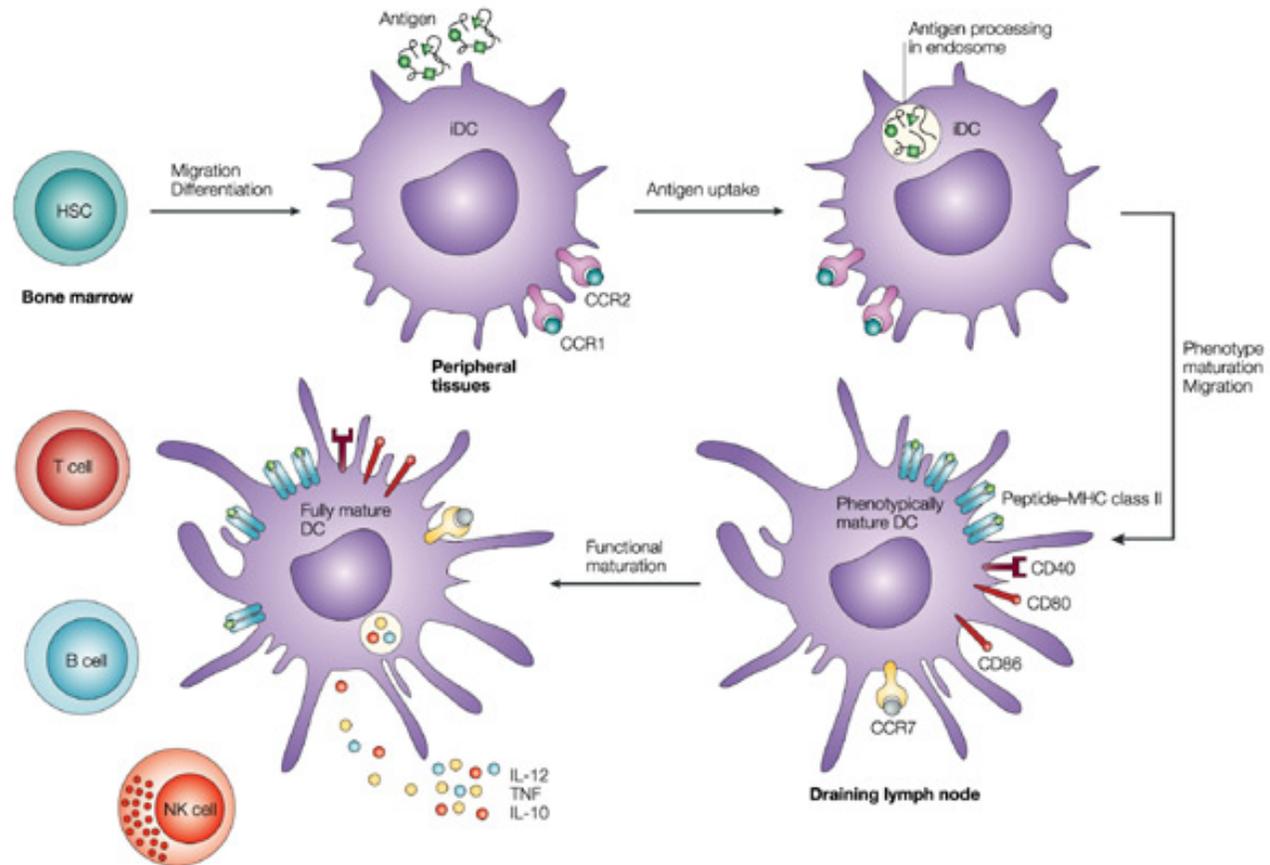
**2:**  
Migration vers  
ganglion drainant  
CCR7/CCL19, CCL21

**3:**  
Expression de:  
molécules de costimulation (CD80/CD86)  
molécules d'adhésion  
CMH II et I  
récepteurs de chémokines CCR7+  
Production cytokines (IL-12)  
**Perte capacité de phagocytose**

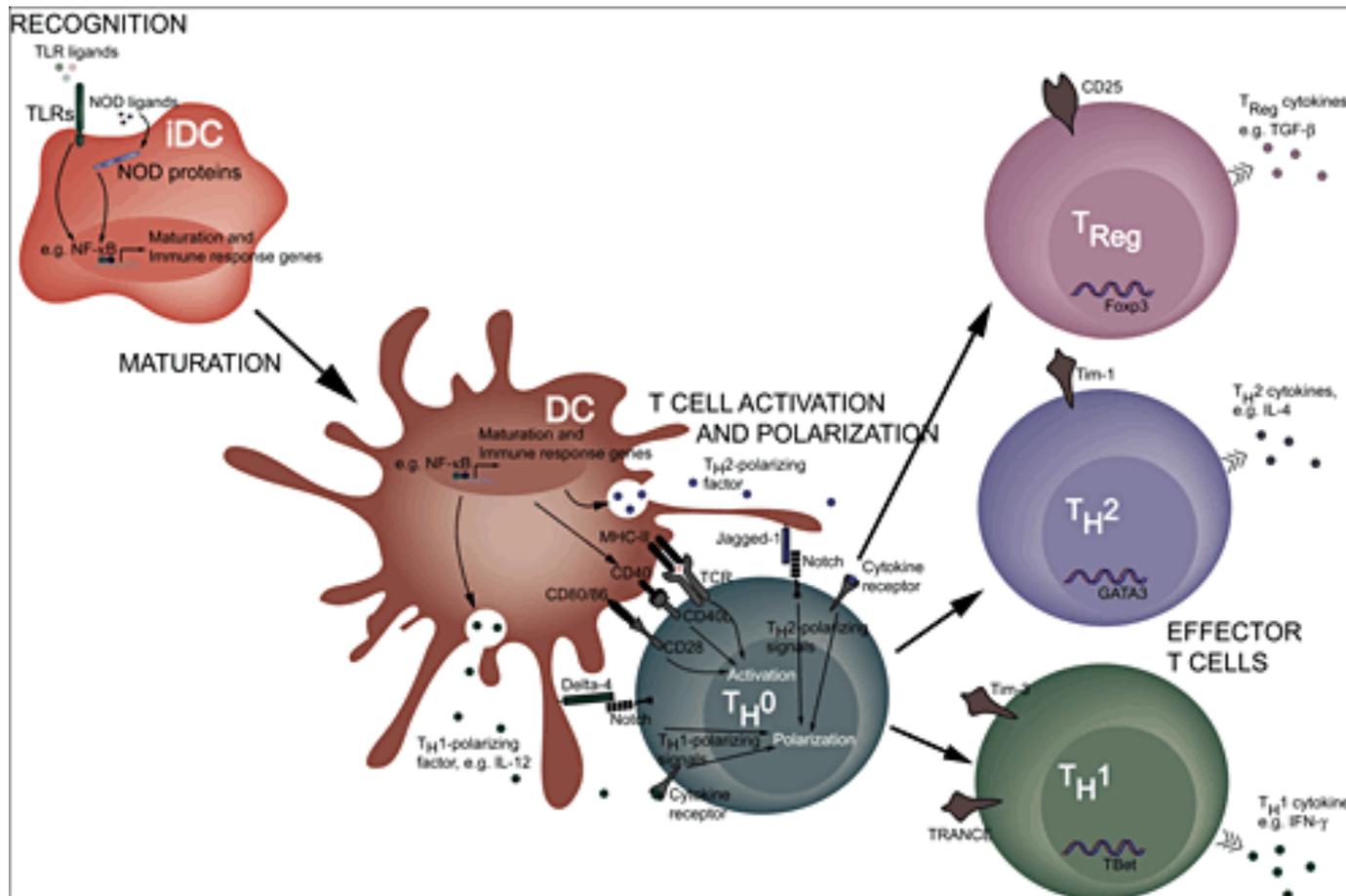
# Maturation/Migration des DCs



# IV- Activation des lymphocytes T

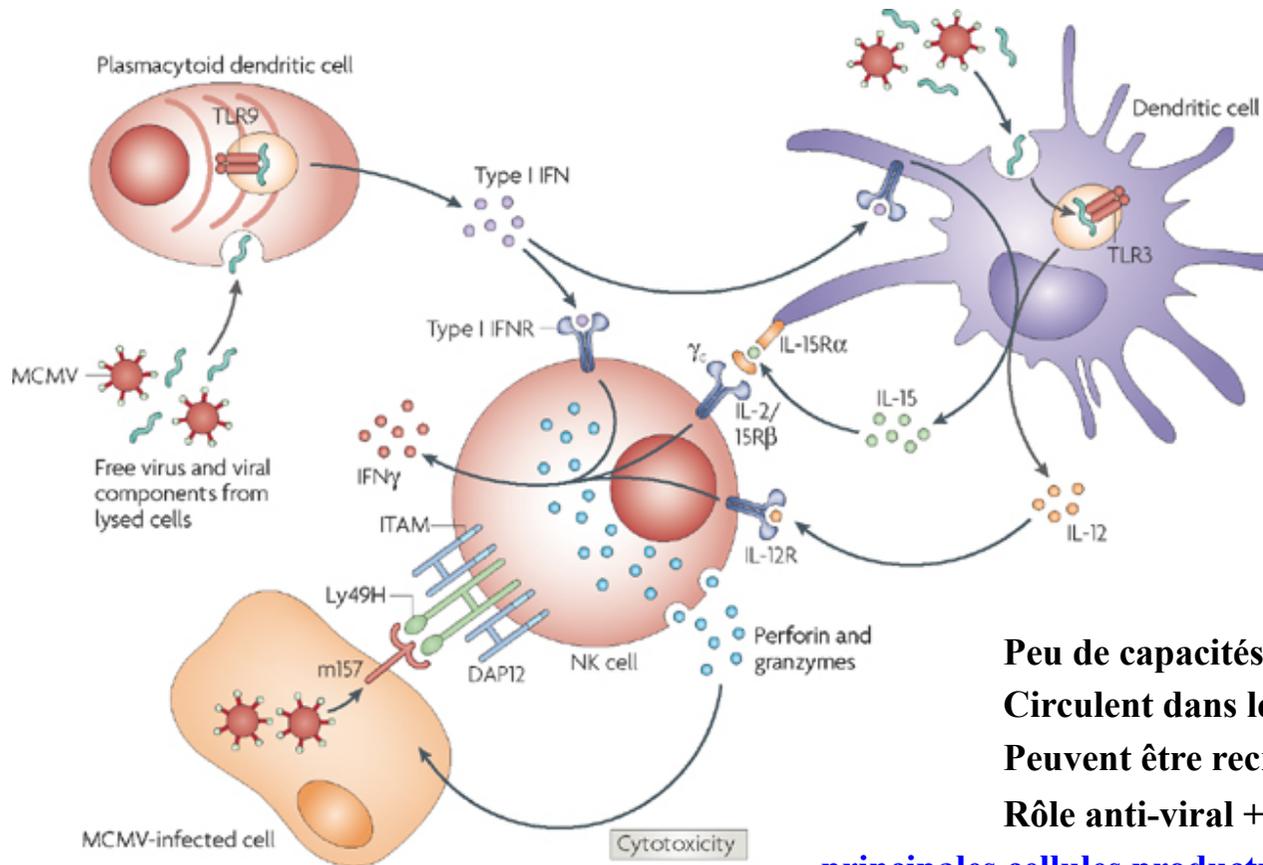


# Orientation de la réponse immune adaptative (Th1, Th2, Th17, Treg) selon le milieu cytokinique



Fonction de la nature/localisation de l' Ag

# Cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)



Peu de capacités d'endocytose/phagocytose

Circulent dans le sang

Peuvent être recrutées dans les ganglions

Rôle anti-viral +++

principales cellules productrices d'IFN $\alpha$  (TLR7, TLR9):

inhibe la réplication virale

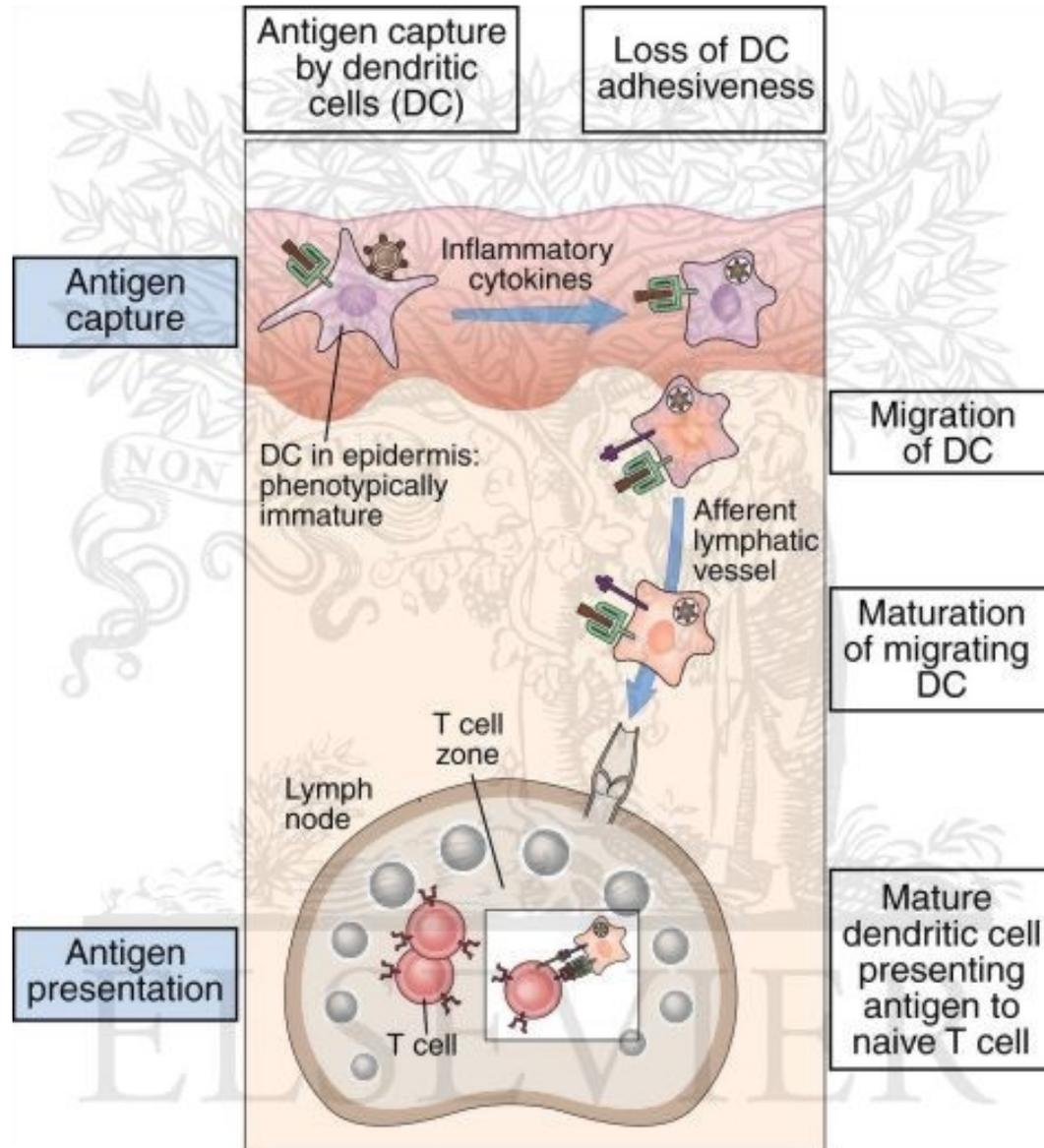
augmente expression du CMH I et donc

présentation des Ag viraux aux T CD8

active T, NK, Mo

favorise réponse humorale T-indépendante

# Migration des DC: exemple de l'épiderme (1)



# Migration des DC: exemple de l'épiderme (2)

