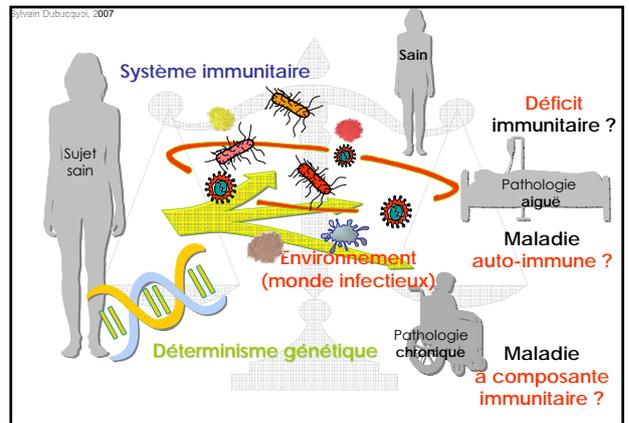
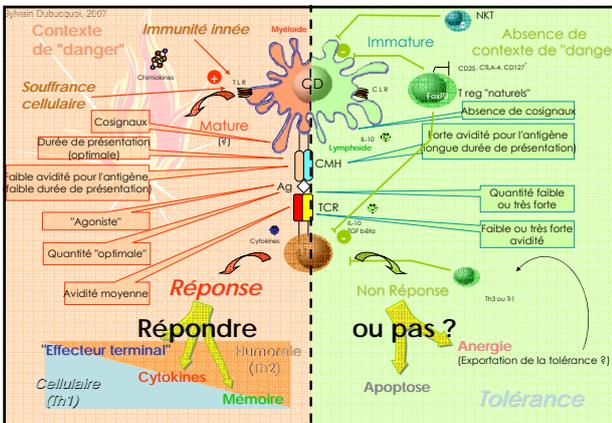
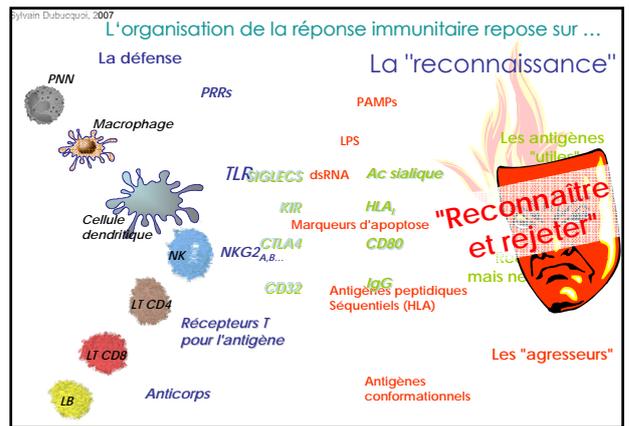
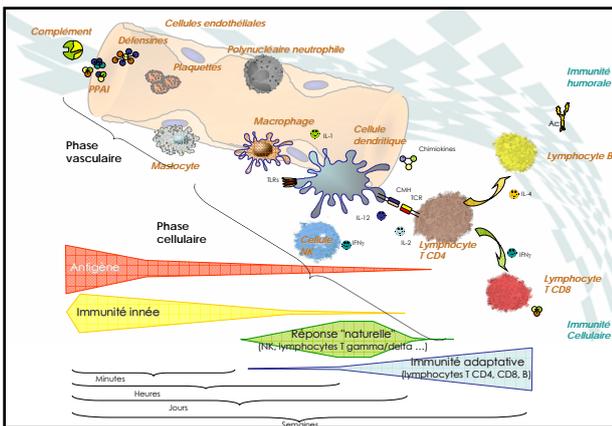
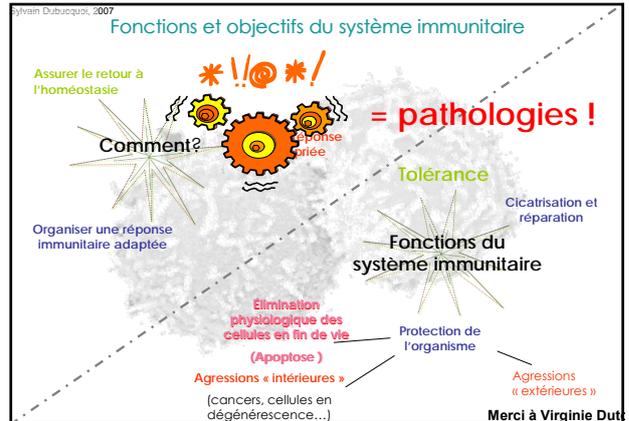
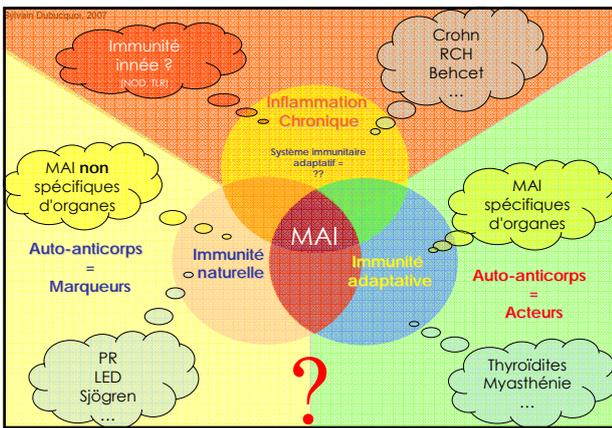
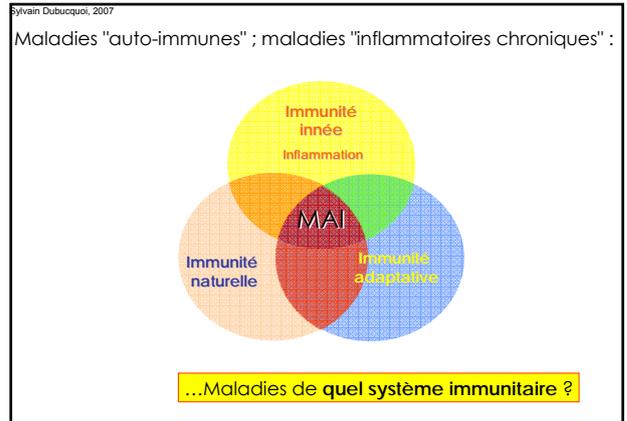
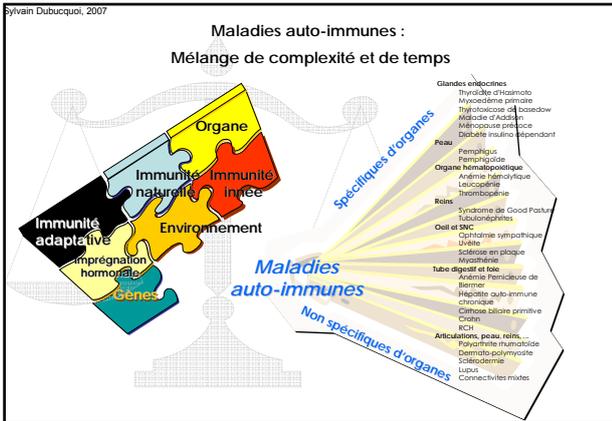


Avertissement :

Ce diaporama est conçu pour être visionné (!).  
Son impression (fichier PDF) est donc imparfaite, vous m'en excuserez.

Sylvain Dubucquoi, Laboratoire d'Immunologie, CHRU de Lille





Maladies auto-immunes : mécanismes ?

Agressivité "intrinsèque" du système immunitaire ?

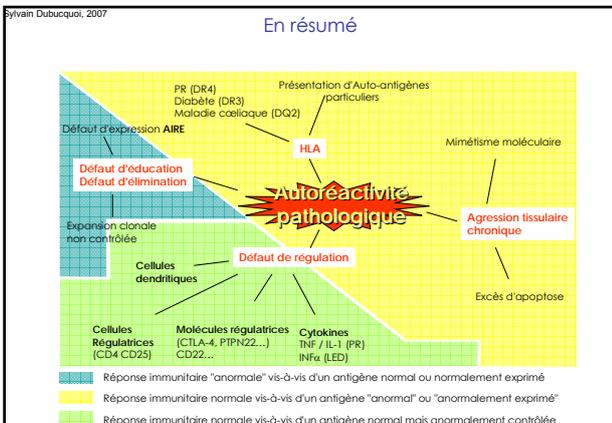
Inefficacité ?

Détournement ?

Absence de régulation ?

Pathologie de la cible (l'antigène, de l'organe) ?

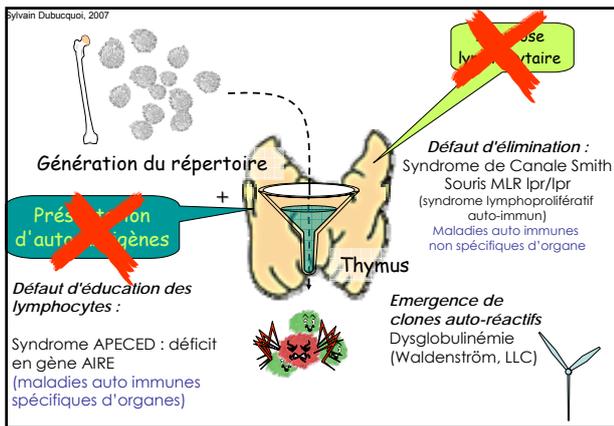
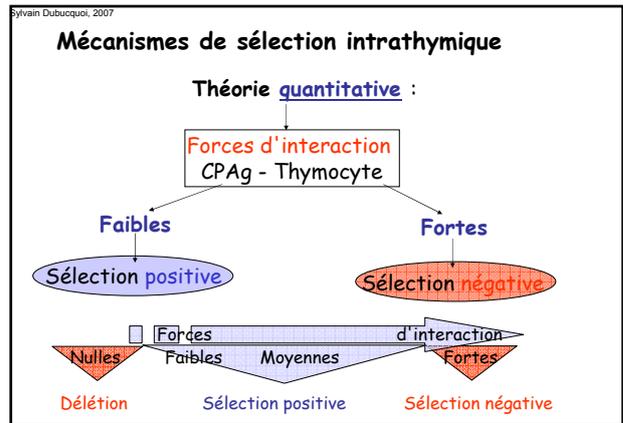
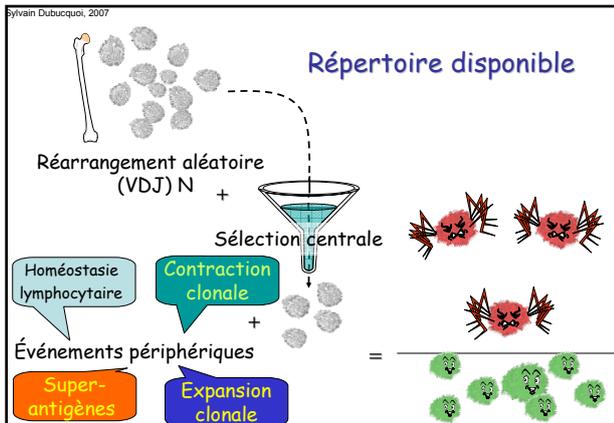
d'une réponse immunitaire "physiologique"



Maladies auto-immunes :

Agressivité "intrinsèque" du système immunitaire ?

Mécanismes et exemples de pathologies



Maladies auto-immunes : Perturbation d'une réponse immunitaire "physiologique"

**Le rôle de l'environnement**

Mécanismes et exemples de pathologies du SNC : SEP, ADEM, Guillain Barré...

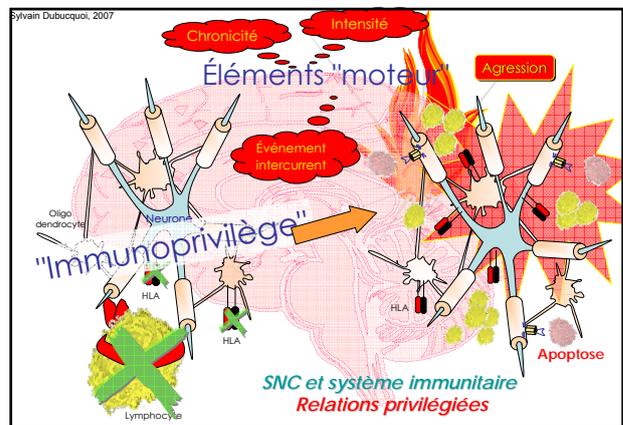
**SEP ... maladies post infectieuses ?**

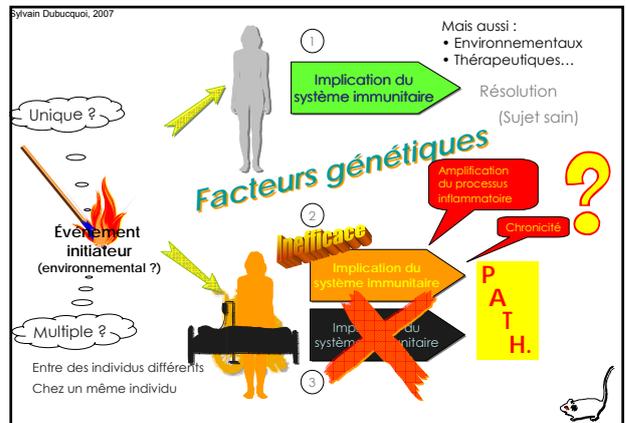
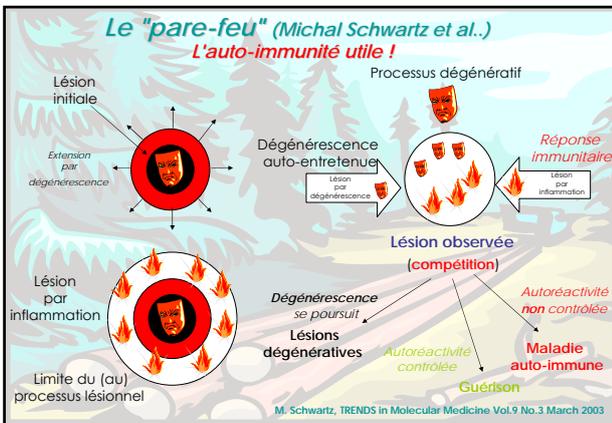
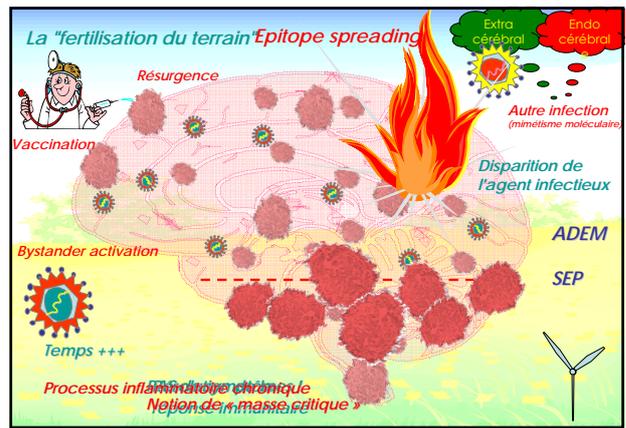
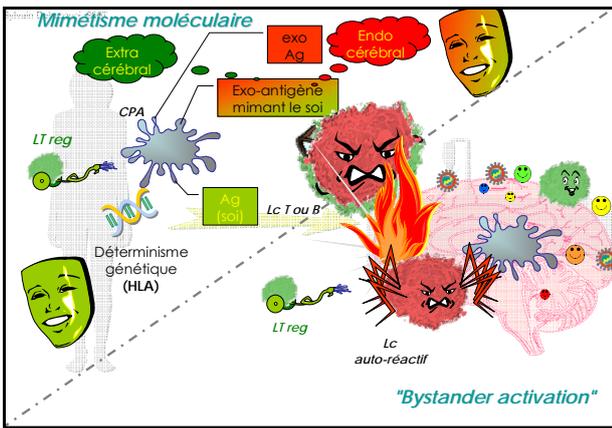
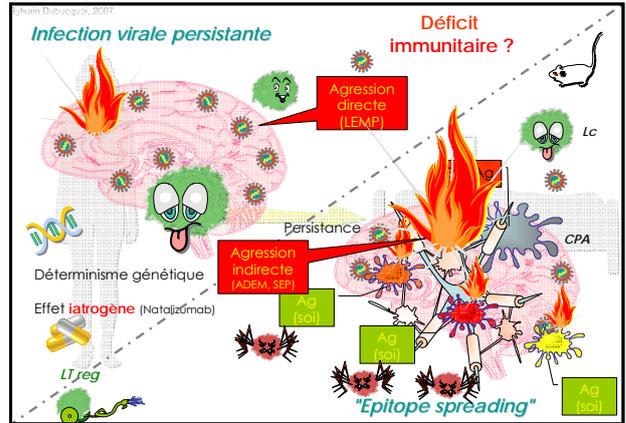
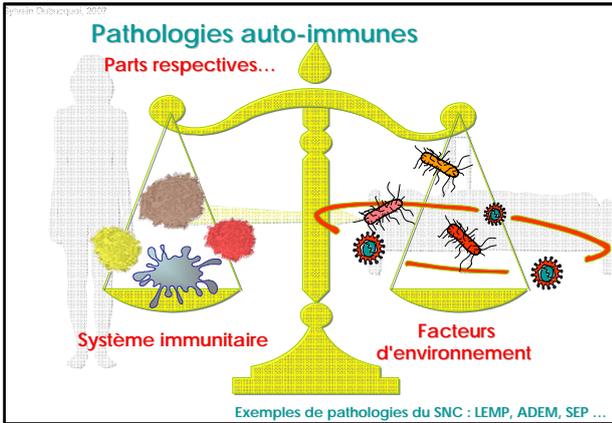
**4 hypothèses physiopathologiques**

- "Infection persistante"
- "Contagion épitopique" ("Epitope spreading")
- "Mimétisme moléculaire" ("molecular mimicry")
- Activation des "profiteurs" ("bystander activation")

**2 visions synthétiques**

- La "fertilisation du terrain"
- Le "Pare feu"





Sylvain Dubucquoi, 2007

Maladies auto-immunes : Perturbation d'une réponse immunitaire "physiologique"

Anomalies de la régulation

Rappels : la régulation, comment ça marche...

Exemple d'hypothèses

- Rôle des Treg
- Les cellules dendritiques ?
- Molécules régulatrices
  - Cytokines
  - Contact membranaires
- Implications thérapeutiques

Sylvain Dubucquoi, 2007

"Contrôle a posteriori"

- Internalisation des récepteurs → Désensibilisation
- Rôle des récepteurs inhibiteurs (IRS # KIRs)
  - CTLA-4, et autres (CD32 : rôle bien documenté pour les mécanismes d'hypersensibilité) → recrutement de SHP1 : déphosphorylation
- Cytokines anti-inflammatoires → Anergie
  - TGF $\beta$ , IL-10
  - IL-4
  - Mais aussi IL-6, TNF, INF $\gamma$  (fonction de la séquence de délivrance)
- Mécanismes d'apoptose (expression du Fas-L dans les organes cibles : œil, SNC, foie... / Fas sur les cellules activées)
- Détourner les effecteurs des sites à risque
  - Routage particulier (molécules d'adhérence)
- Le réseau idiotypique (Auto-Ac naturels en configuration germinale)

Sylvain Dubucquoi, 2007

Les effecteurs de la tolérance périphérique

Quelles cellules ?

- Les cellules présentatrices d'Ag
  - Qualité de la présentation
  - Différentes CPAg en fonction de l'organe
- Les cellules NK et NK-T
  - Modèles de souris NOD (V $\alpha$ 24/J $\alpha$ Q)
- Les lymphocytes B
  - Le réseau idiotypique
- Les lymphocytes T CD8
  - Cytokines anti-inflammatoires (Tc2), QA-1 Restricted CD8 T Cells

• Les LT CD4

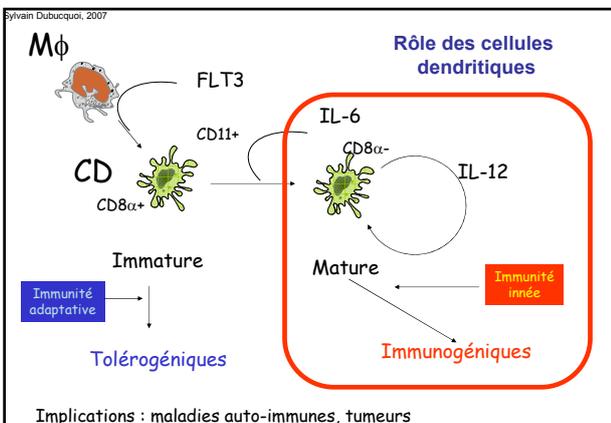
• Les cellules dendritiques (tolérogènes)

Sylvain Dubucquoi, 2007

T régulateurs « naturels » et pathologies humaines

- T reg ↗ et cancer de l'ovaire : mauvais pronostic
- Diabète de type 1 → Kukreja et al. 2002
- LED → Crispin et al. 2003
- PR → Cao et al. 2003
- SEP → Vigiotta et al. 2004
- Vascularite VHC+ → Boyer et al. 2004
- Myasthénie → Balandina et al. 2005

Olivier Boyer, CHU de ROUEN

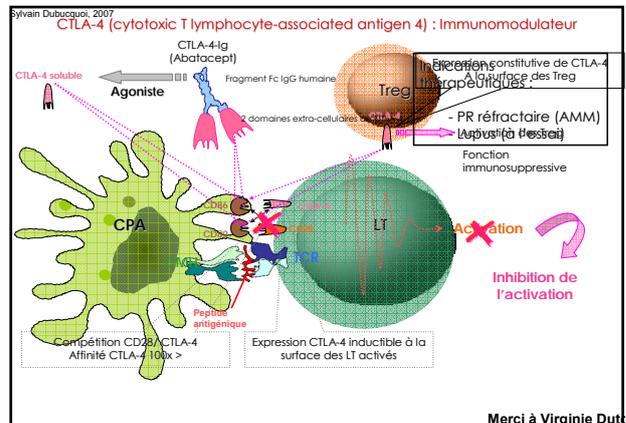
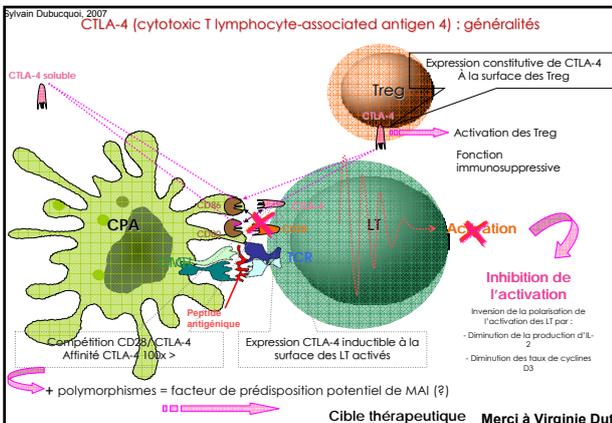
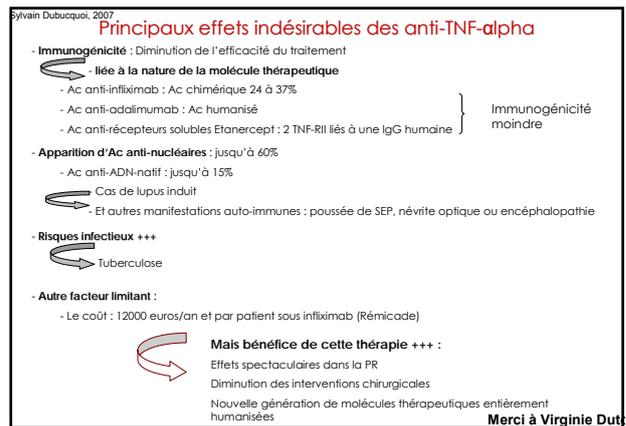
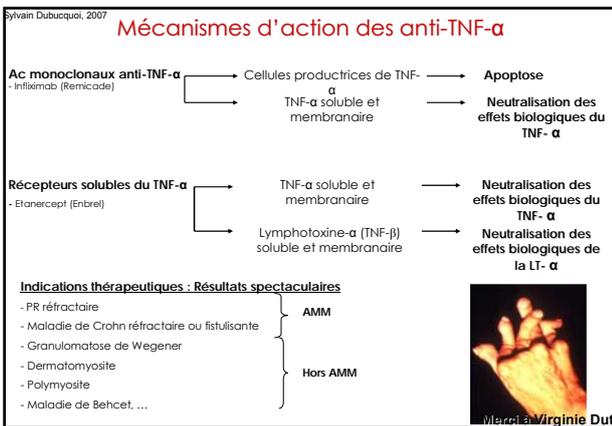
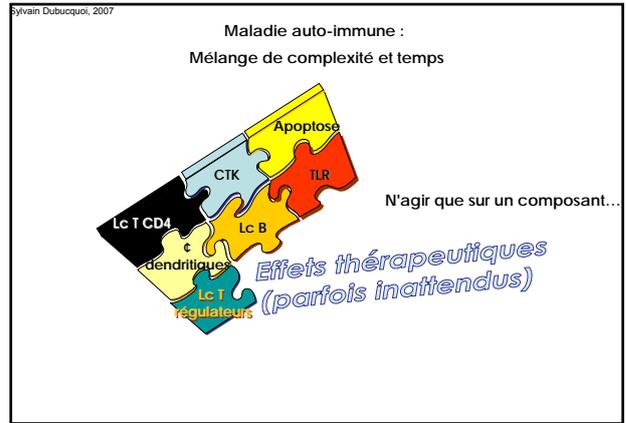
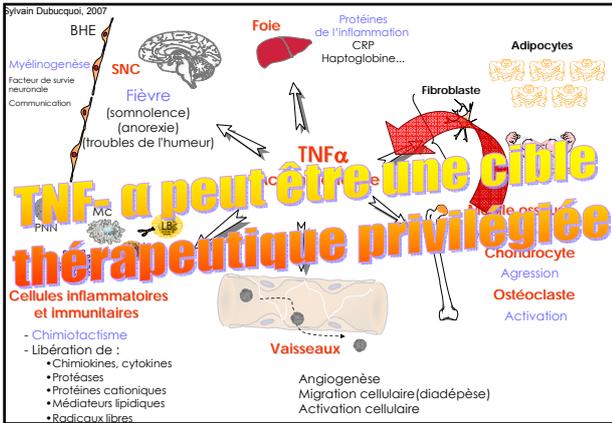


Sylvain Dubucquoi, 2007

Maladies auto-immunes : Perturbation d'une réponse immunitaire "physiologique"

Anomalies de la régulation

- Cytokines : un exemple, le TNF $\alpha$
- Contact membranaires (CTLA-4)
- Implications thérapeutiques





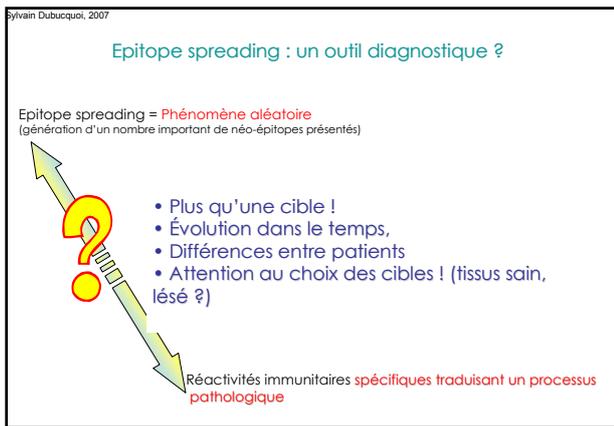
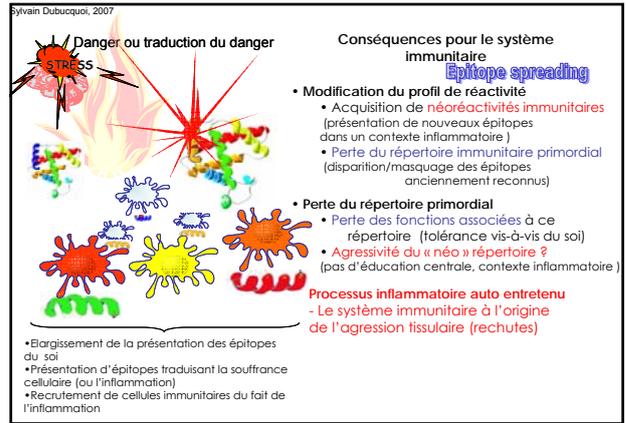
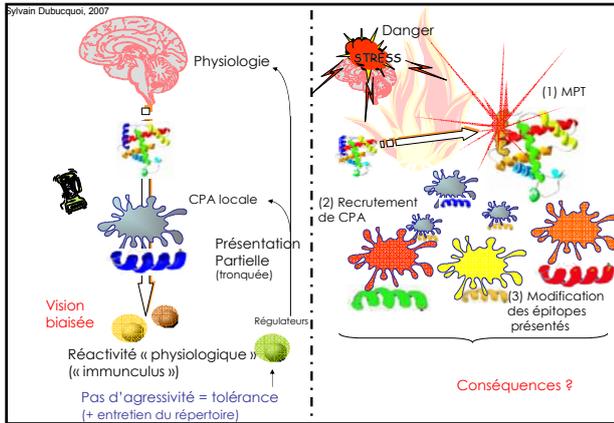


Table 2. Common post-translational modifications associated with autoimmune responses\*

Disease	Modification	Antigen	Immune response		Model	Required for response	Refs
			T cell	B cell			
EAE and multiple sclerosis	Phosphorylation	αB-crystallin	Specific	ND	Mouse	No	13
	Deimination	MBP	Specific	Diverse	Rat	No	7
	Acetylation	MBP-Ac-1-11	Specific	ND	Mouse	Yes	6
Collagen-induced arthritis	Glycosylation and hydroxylation	Type II collagen	Specific	ND	Mouse and rat	No	14
			ND	ND	Human	Yes	57
Rheumatoid arthritis	Deimination	Fibrin	ND	Specific	Human	ND	58
SLE	Phosphorylation	Multiple	ND	Diverse	Human	ND	40,12
	Hydroxylation	snRNP D	Specific	Diverse	Mouse	Yes	8
	Mannose modification	Multiple	ND	Diverse	Mouse	Yes	59
Celiac disease	Deamidation	Gliadin	Specific	Specific	Human	Yes	11
			Specific to tTG	Specific to tTG	Human	Yes	60,61
Atherosclerosis	Lipid peroxidation	LDL and others	Specific	Diverse <sup>b</sup>	Mouse	Yes	62

\*Abbreviations: Ac, acetylated; EAE, experimental allergic encephalomyelitis; LDL, low density lipoprotein; MBP, myelin basic protein; ND, not determined; sDMA, symmetrical dimethyl arginine; SLE, systemic lupus erythematosus; snRNP, small nuclear ribonucleoprotein; tTG, tissue transglutaminase.  
<sup>b</sup>Depends on particular modification.

TRENDS in Immunology Vol.22 No.8 August 2001, Post-translational protein modifications in antigen recognition and autoimmunity  
 Hester A. Doyle and Mark J. Mamula

