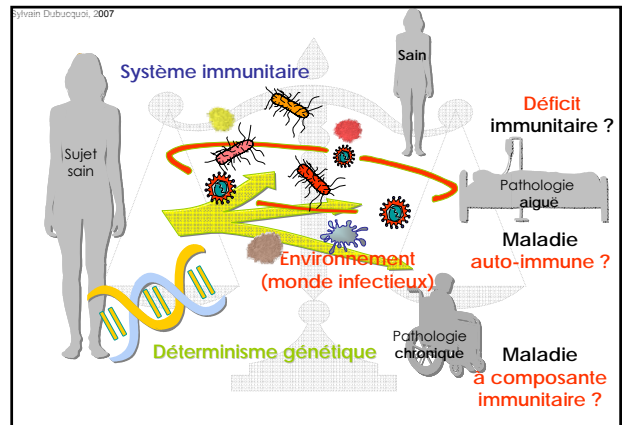
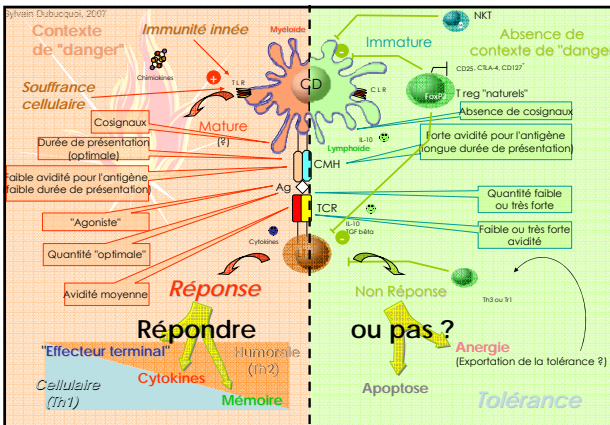
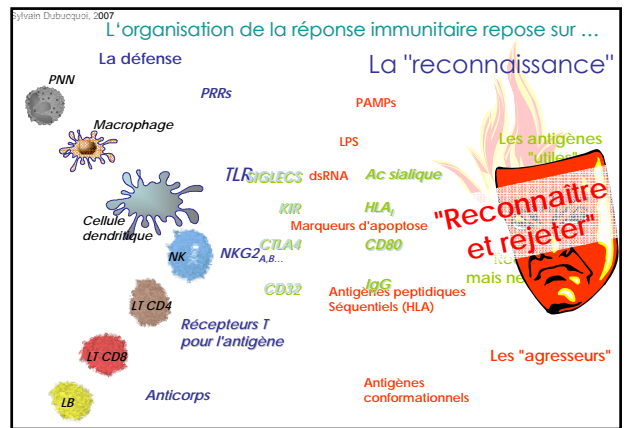
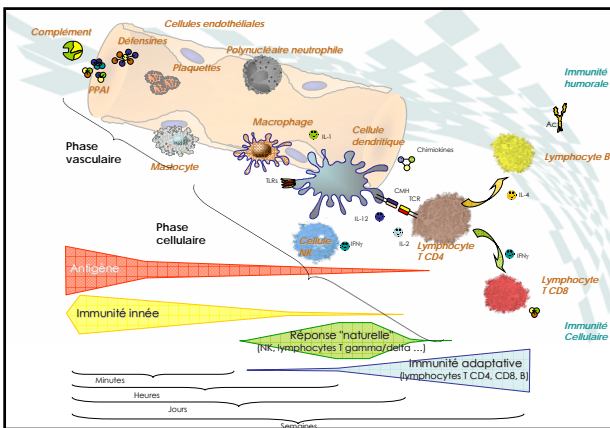
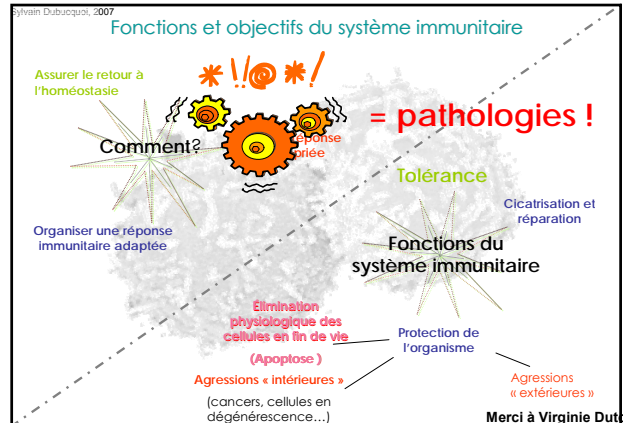
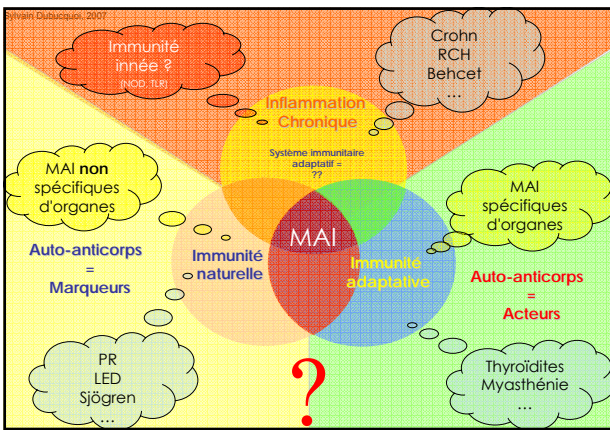
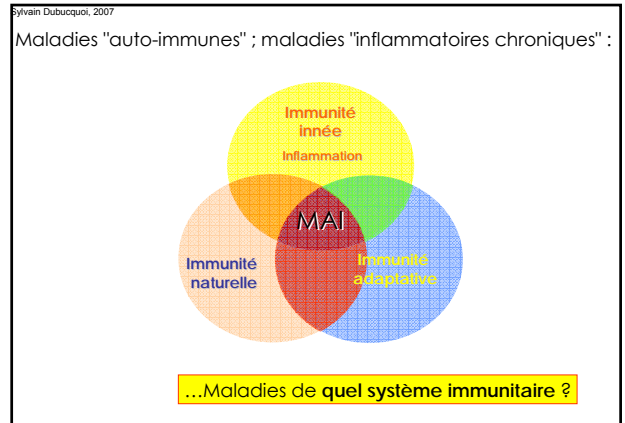
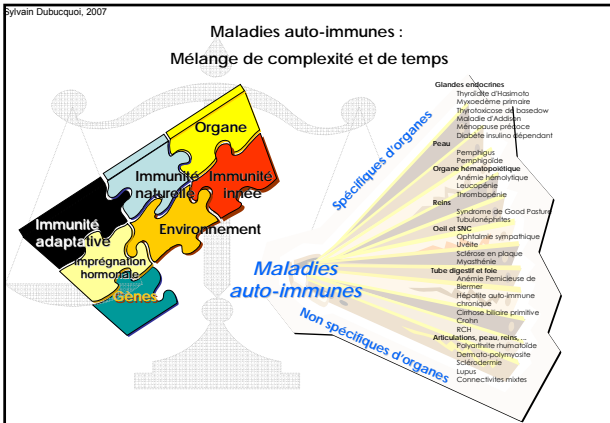


Avertissement :

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 ?

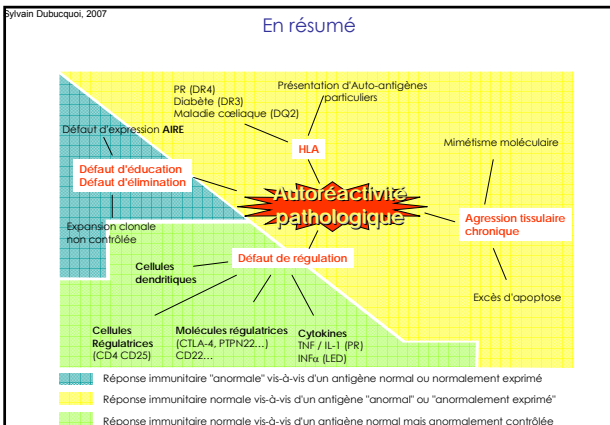
Inefficacité ?

Détournement ?

Absence de régulation ?

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

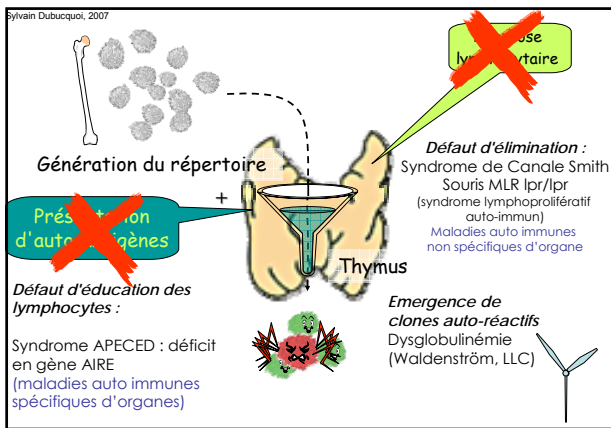
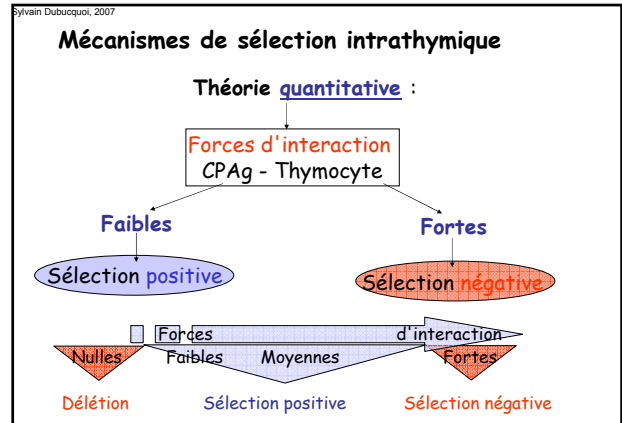
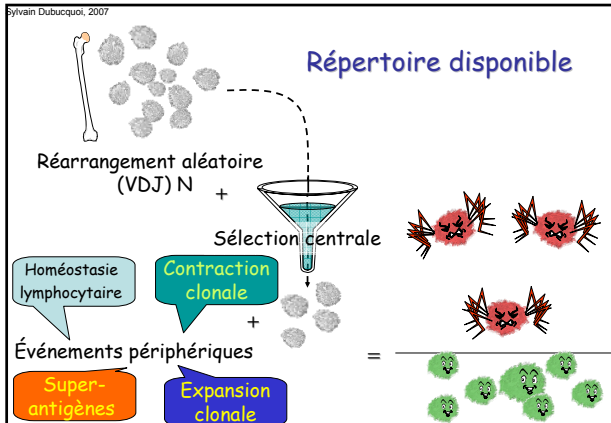
d'une réponse immunitaire "physiologique"



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...

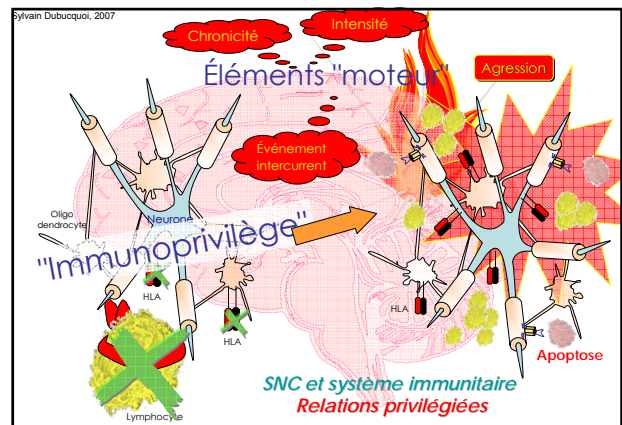
**SEP ... maladies post infectieuses ?**

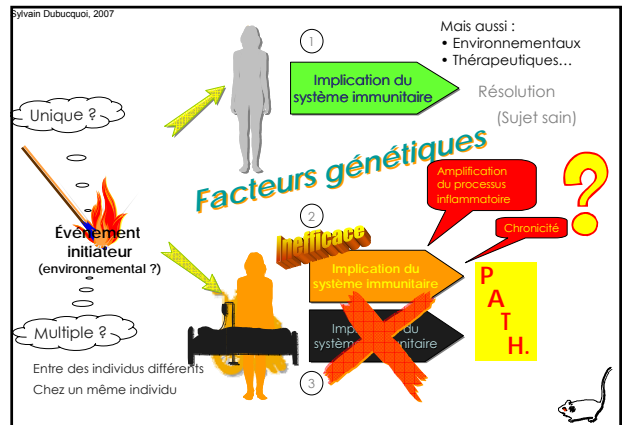
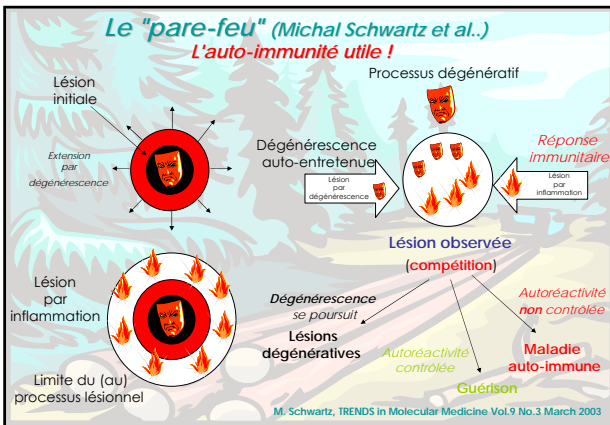
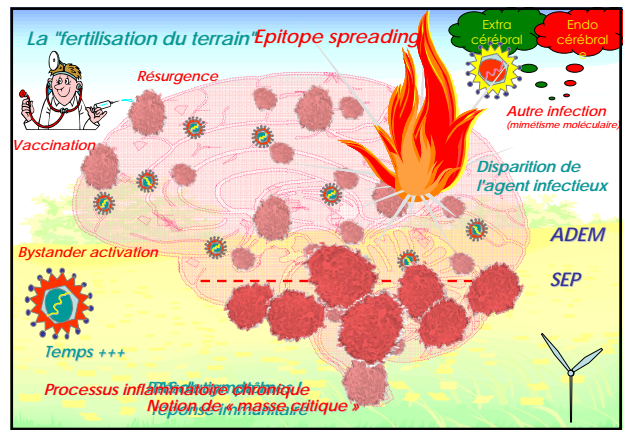
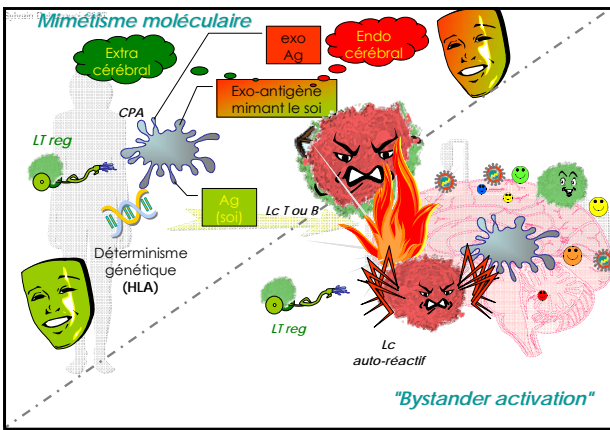
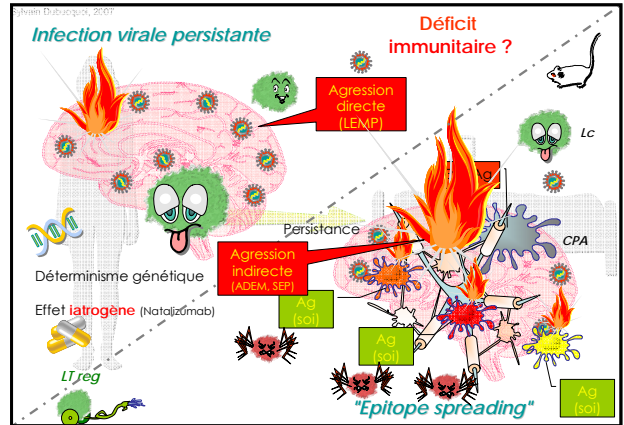
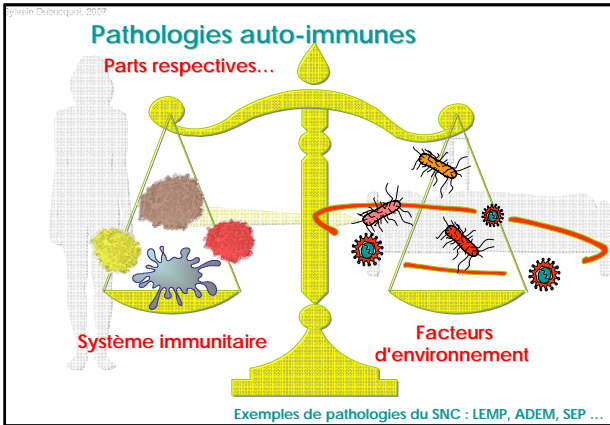
**4 hypothèses physiopathologiques**

- "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

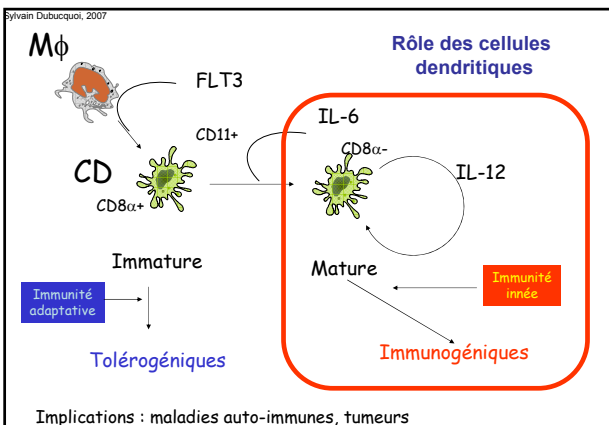
• Les cellules dendritiques (tolérogènes)

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

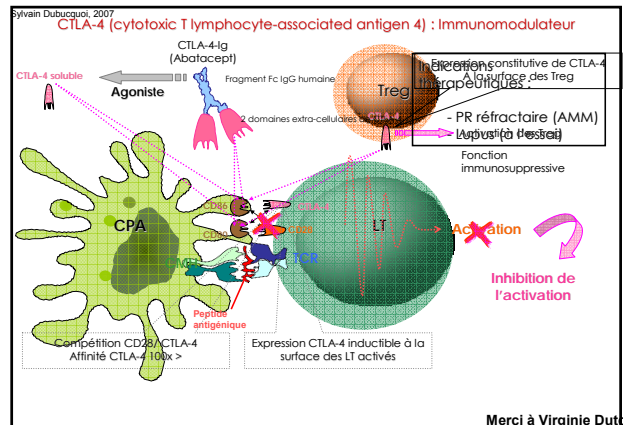
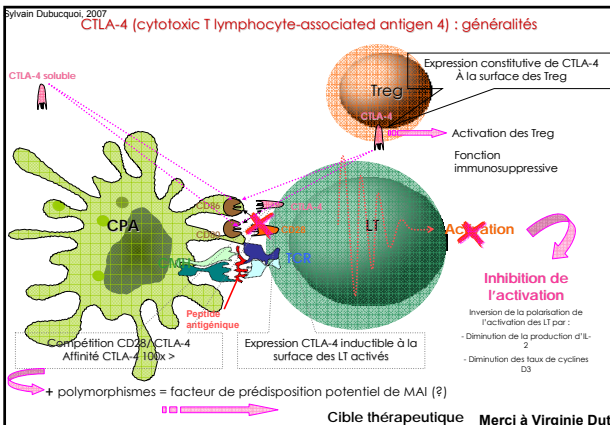
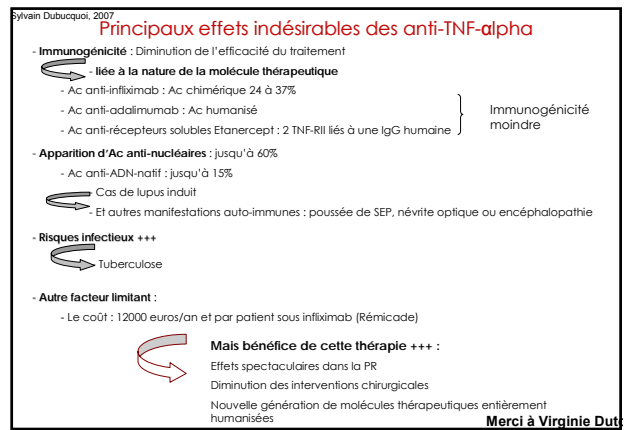
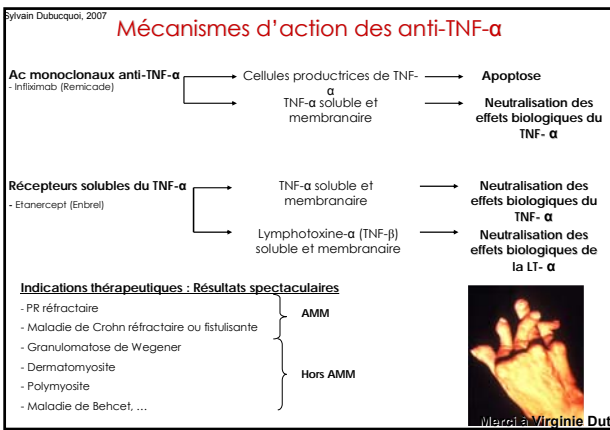
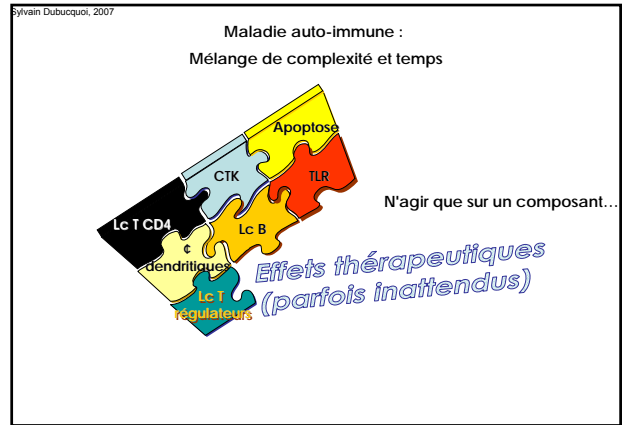
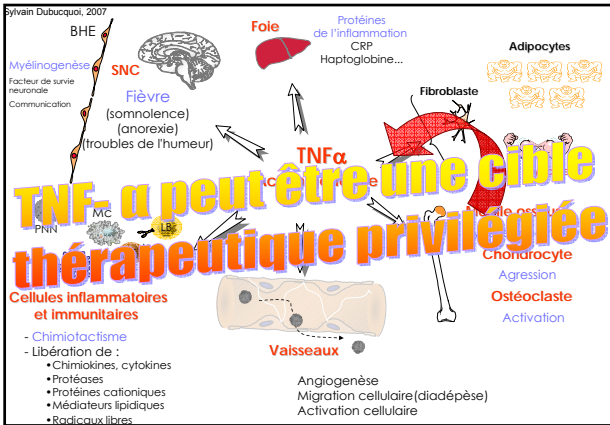


Sylvain Dubucquoi, 2007

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



Sylvain Dubucquoi, 2007

### Maladies auto-immunes : Maladie de l'antigène ?

**Pathologie de la cible :**

Modifications post traductionnelles :

- Moteur de la chronicité d'une réponse immunitaire
- Source d'auto-immunité ?

Sylvain Dubucquoi, 2007

### Modifications post-traductionnelles des protéines :

Incidences sur la reconnaissance immunitaire ?

Protéine native = tolérance

Protéine modifiée = cible de la réactivité immunitaire ?

Comment ? Pourquoi ?

Sylvain Dubucquoi, 2007

### Modifications post traductionnelles (MPT) des protéines

Origine du phénomène

ADN

20 AA « primaires »

Protéines

140 AA et dérivés

Modifications en C term

Modifications en N term

Modifications d'AA ponctuels (portion terminale ou chaîne latérale)

Phénomènes spontanés + souvent enzyme-dépendant

Sylvain Dubucquoi

Modification	Formule chimique	Modifié de	Nom de l'acide aminé
Acétylation	<chem>CH3-CO-NH-CH(R)-COOH</chem>	Arginine	N-Bétyl-L-glycocolle
Hydroxylation	<chem>HO-CH2-CH(R)-COOH</chem>	Sérine	O-Bétyl-L-glycocolle
Phosphorylation	<chem>HO-CH2-CH(R)-COOH + H3PO4 -&gt; HO-CH2-CH(R)-COOH + H2O + H2PO4-</chem>	Sérine	O-phosphosérine
Méthylation	<chem>CH3-CH(R)-COOH</chem>	Arginine	Diméthyl-L-arginine
Acétylation	<chem>CH3-CO-CH(R)-COOH</chem>	Alanine	N-acétyl-L-alanine
Carboxylation (carboxylation)	<chem>HOOC-CH(R)-COOH</chem>	Arginine	Arginine acide
Hydroxylation	<chem>HO-CH2-CH(R)-COOH</chem>	Arginine	Arginine acide glycolle
Décarboxylation	<chem>H2N-CH(R)-COOH -&gt; H2N-CH(R)-COO-</chem>	Arginine	Citrulline

Modifications: CH3, HO, H3PO4, CH3, HOOC, H2N. R: chaîne latérale de l'acide aminé. Les modifications sont effectuées sur les résidus de l'acide aminé. Les modifications sont effectuées sur les résidus de l'acide aminé. Les modifications sont effectuées sur les résidus de l'acide aminé.

Sylvain Dubucquoi, 2007

### MPT : phénomène physiologique !

Cytokine

Récepteurs

CD4

CD3

CD28

CD80/CD86

JAK

p59LCK

ZAP70

PI-3-kinase

S-6-kinase

DAG

PKC

p21ras

Map Kinase

Activation cellulaire

Maturations des systèmes

Ubiquitination

Ubiquitination

Noyau

Ca<sup>++</sup>

Calmoduline

Calcineurine

NFATc

Sylvain Dubucquoi, 2007

### MPT : phénomène pathologique ? (ou traduction d'un phénomène pathologique)

Protéine modifiée

Configuration native

Compartimentation du phénomène (temps & espace)

Système immunitaire

Physiologie

indifférence tolérance

Activation

Danger (ou traduction du danger)

Exemples :

- Protéines du complément (activées)
- Protéines de stress (choc thermique)
- Fibrine citrullinée (pannus synovial PR)

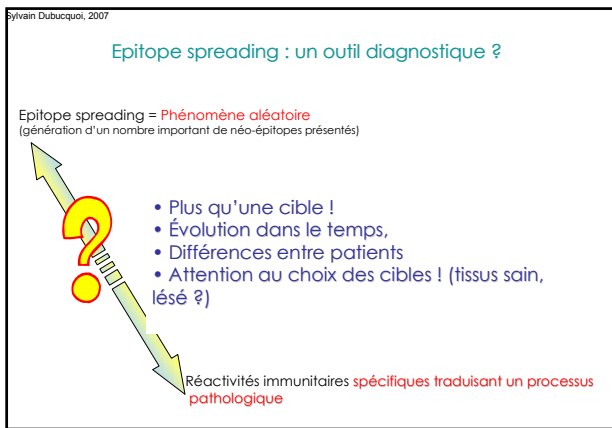
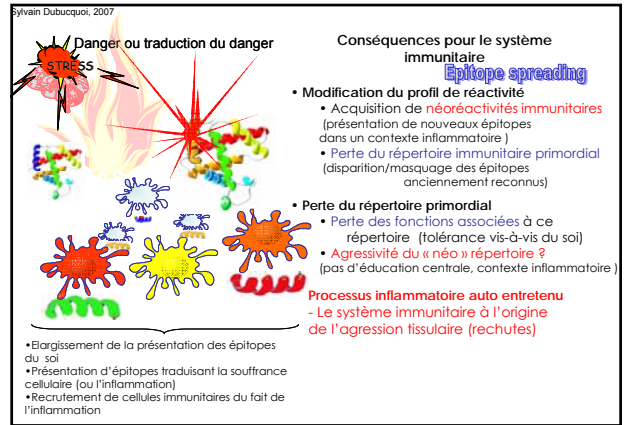
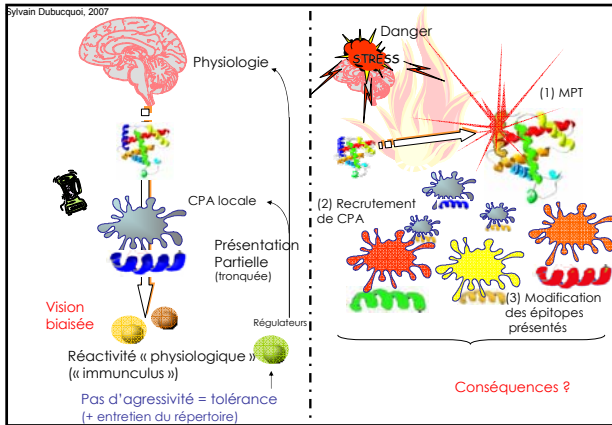


Table 2. Common post-translational modifications associated with autoimmune responses\*

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	Specific	ND	Human	ND
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	Wheat gliadin	Specific	Specific	Human	Yes	60,61
			ND	Specific	tTG	Human	Yes
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

