



"Immunologie : nouveaux développements et implications cliniques"

© tim tomkinson – The Scientist, June 2010

© paul@immuno.info - 2011

Le déroulement

1. Le système immunitaire au repos
2. Les pathogènes
3. La réponse innée
4. La transition entre innée et adaptative
5. La mise en route des lymphocytes T
6. La recherche de l'équilibre

© paul@immuno.info - 2011

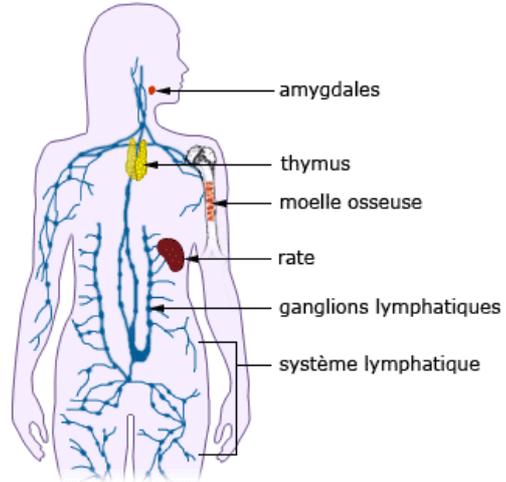


1. les organes de la défense

= système lymphoïde

Des organes reliés entre eux par un réseau de vaisseaux, qui permettent aux cellules d'aller sur les lieux de l'infection.

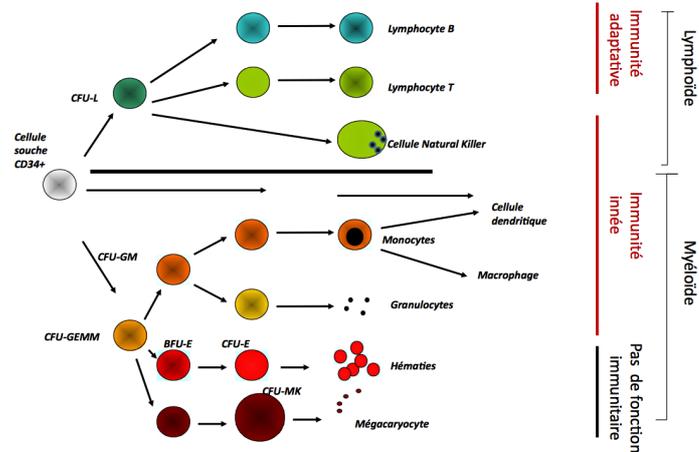
Le système immunitaire



© paul@immuno.info - 2011



1. la moelle osseuse



- > On y fabrique toutes les cellules
- > Elle répond aux demandes venant de l'extérieur
- > Toutes les cellules qui sortent sont opérationnelles, sauf les pré-T

© paul@immuno.info - 2011



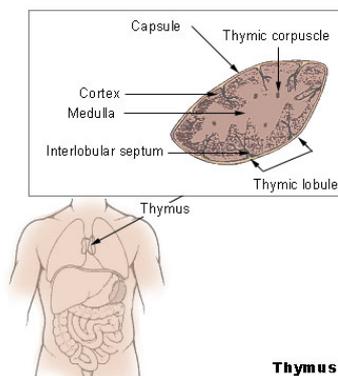
1. la moelle osseuse, ce qui en sort...

- Lignée myéloïde :
 - Neutrophiles
 - Eosinophiles / Basophiles
 - Mastocytes
 - Monocytes / Macrophages / Dendritiques
- Lignée lymphoïde :
 - Lymphocytes B
 - pré-lymphocytes T
 - *Natural killer*

© paul@immuno.info - 2011



1. le thymus



Les cellules prédestinées à devenir des cellules T vont y subir leur éducation.

Elles vont devenir :

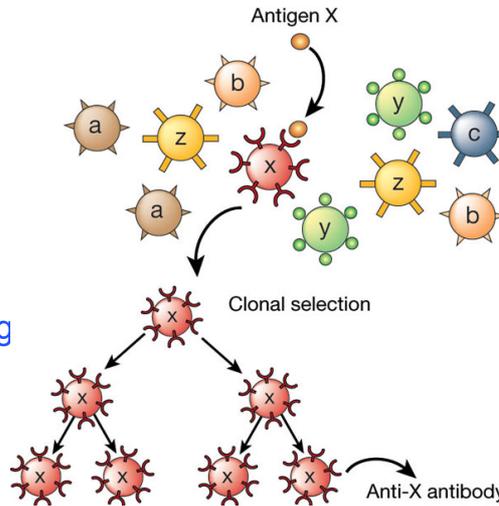
- des cellules Th (marqueur CD4)
- des cellules Tc (marqueur CD8)

© paul@immuno.info - 2011



1. les lymphocytes T et B

- Lymphocytes B
 - BcR (B-cell receptor)
 - plasmocytes
- Lymphocytes T
 - T 'helpers'
 - TcR (T-cell receptor)
 - CD4
 - Th1 / Th2 / Th17 / Treg
 - T cytotoxiques
 - TcR
 - CD8



Nossal (2003) doi:10.1038/nature01409

© paul@immuno.info - 2011



1. les organes lymphoïdes secondaires



Le ganglion

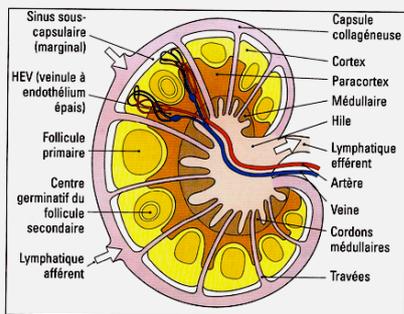
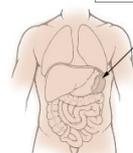
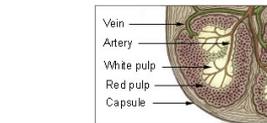


Fig. 1.15 La structure d'un ganglion.

- connectés au sang **ET** à la lymphe
- rôle de carrefour (lieu de rencontre)

Spleen



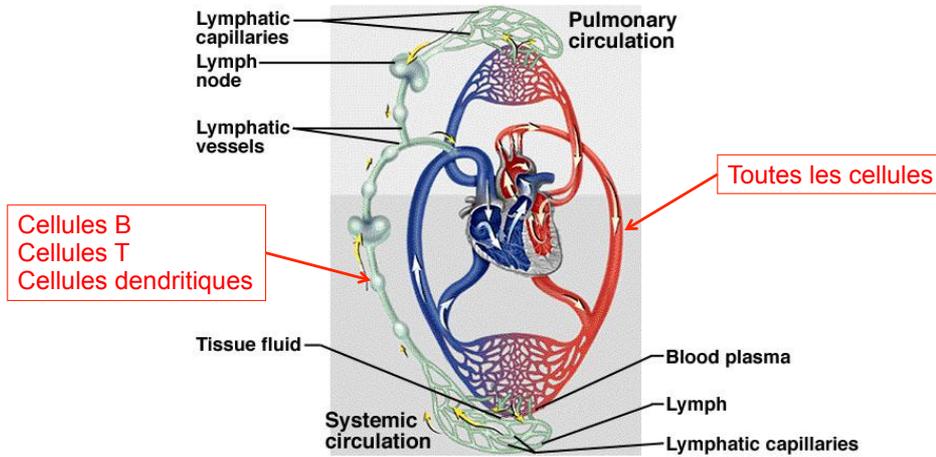
La rate

- connectée au sang **seulement**
- filtration des antigènes sanguins

© paul@immuno.info - 2011



1. la double circulation



www.dherbs.com/store-images/Lymphatic1.gif

© paul@immuno.info - 2011



1. les cytokines



- . Les cytokines
 - molécules solubles produites par différentes cellules du système immunitaire
 - qui interviennent dans la régulation de l'immunité, de l'inflammation, de l'hématopoïèse
 - elles permettent la communication entre les cellules
- . Les différentes familles de cytokines :
 - Interleukines (IL-1 à IL-37)
 - La famille du TNF ("*tumor necrosis factor*")
 - Interférons (IFN α , β , γ)
 - Les CSF ("*Colony Stimulating Factors*")
 - Chimiokines

© paul@immuno.info - 2011



1. en résumé...

La moelle osseuse

- répond aux commandes venant de l'extérieur : **cytokines**
- fabrique tous les acteurs : **hématopoïèse**
- seules les **cellules T** ne sont pas opérationnelles

Le thymus

- fait l'éducation des **cellules T**
- les affecte à l'une ou l'autre de leurs fonctions : **Th, Tc, Treg**

Les organes lymphoïdes secondaires (**ganglions, rate**)

- c'est là où se rencontrent les différents acteurs : **cellules dendritiques (DC), cellules T, cellules B**
- les ganglions sont nombreux, pour être au plus près de l'infection : **ganglions drainants**

Les tissus

- c'est le lieu de la rencontre avec les pathogènes
- ce sera aussi le lieu de leur élimination

La circulation se fait, soit par le **sang** (toutes les cellules), soit par la **lymphe** (T, B, DC)

© paul@immuno.info - 2011



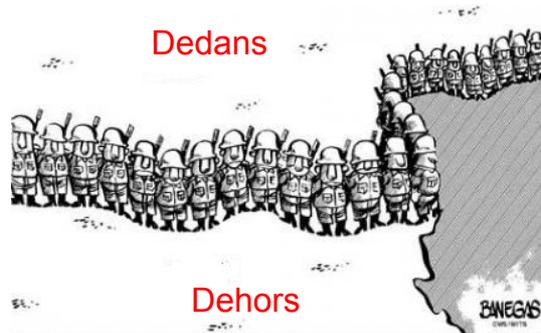
1. première ligne de défense : l'ante-immunité

Mécaniques	Cellules épithéliales Flux d'air et de liquide Mouvements = battements des paupières, mouvements ciliaires, péristaltisme intestinal Mucus (lubrification, piège)
Chimiques	Acides gras (peau) Enzymes : lysosyme, pepsine pH acide (estomac) Peptides anti-bactériens, cryptidines
Microbiologiques	Flore normale : * compétition * substances antibactériennes



© paul@immuno.info - 2011

La première ligne de défense



© paul@immuno.info - 2011



2. les agresseurs

- étrangers :

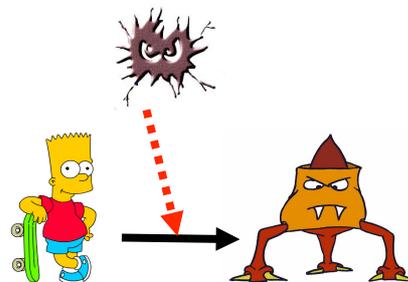
- bactéries
- parasites



Illustration: Deo Smith

- terroristes (et collabos) :

- virus
- parasites intra-cellulaires
- cellules tumorales



© paul@immuno.info - 2011



2. les pathogènes

VIRUS

- cytopathogènes (polio, rubéole, oreillons, grippe)
- non-cytopathogènes (hépatite C, herpès, papillome, VIH)



BACTERIES

- extracellulaires (Choléra, *Escherichia coli*, Peste)
- intracellulaires (Salmonelles, Listeriose, Mycobactéries)

PARASITES

- protozoaires (*Paludisme*, *Maladie du sommeil*, *Toxoplasmose*)
- helminthes (*Filaires*, *Ascaris*, *Bilharziose*, *Taenia*)

© paul@immuno.info - 2011



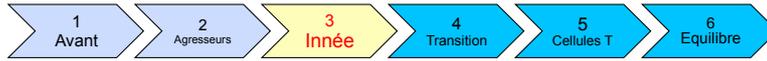
3. seconde ligne de défense : l'immunité innée

Molécules préformées (complément)

Cellules toujours prêtes :

- Mastocytes
- Phagocytes professionnels
- NK (tueuses naturelles)

© paul@immuno.info - 2011



3. le complément

- 30 molécules solubles
- voie d'activation dite "alterne"
- boucle d'amplification
- conduit, soit à la mort de la bactérie, soit à sa phagocytose

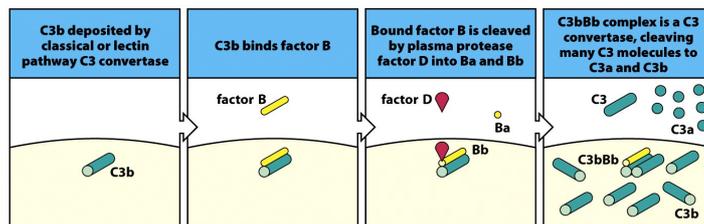


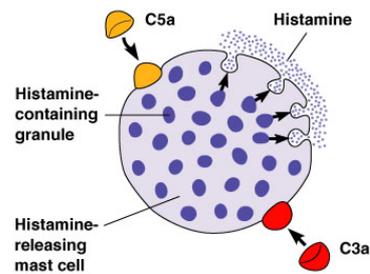
Figure 2-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

© paul@immuno.info - 2011



3. mastocytes

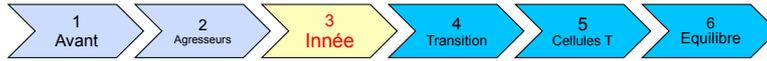
- présents dans les tissus bordant les vaisseaux sanguins
- contiennent de nombreux granules chargés d'histamine
- ce sont des **VEILLEURS**, capables de reconnaître les signaux de **danger**
- alerte générale = **inflammation**



(a)
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



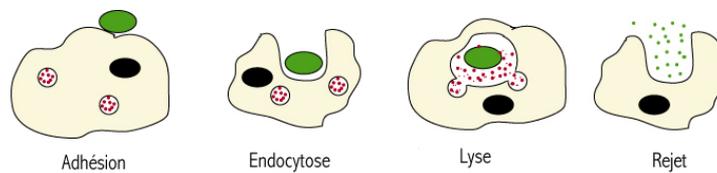
© paul@immuno.info - 2011



3. les phagocytes



- *phagein* = manger
- *cyte* = cellule
- des cellules qui mangent
- phagocytes professionnels : neutrophiles + macrophages

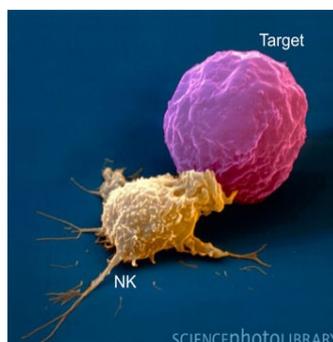


© paul@immuno.info - 2011



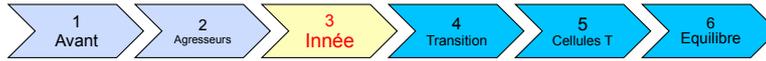
3. les NK ("natural killers")

007



- reconnaissent les cellules **anormales** (=infectées par des virus ou cellules tumorales)
- provoquent la mort des cellules. ("*kiss of death*")

© paul@immuno.info - 2011



3. l'immunité innée

Molécules préformées (complément)

Cellules :

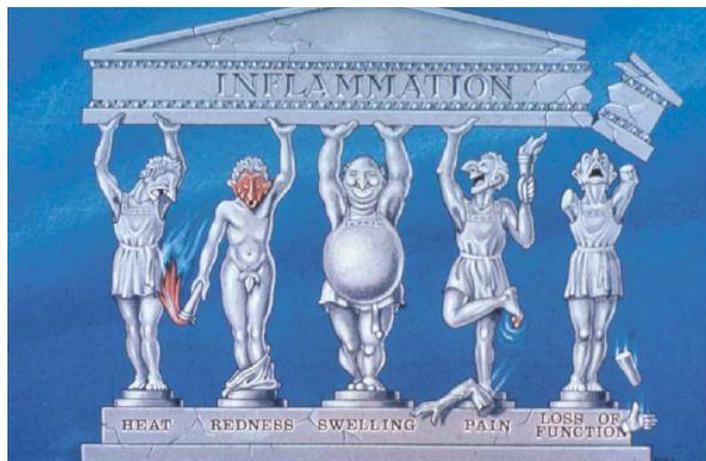
- Mastocytes (veilleurs)
- Phagocytes professionnels (nettoyeurs)
- NK (tueuses naturelles)

Tout ceci va déclencher le phénomène de **l'inflammation**

© paul@immuno.info - 2011

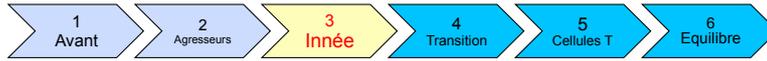


3. l'inflammation



Chaleur Rougeur Grosseur Douleur

http://www6.ufrgs.br/favet/immunovet/molecular_immunology/inflammation_cartoon.jpg © paul@immuno.info - 2011



3. l'inflammation

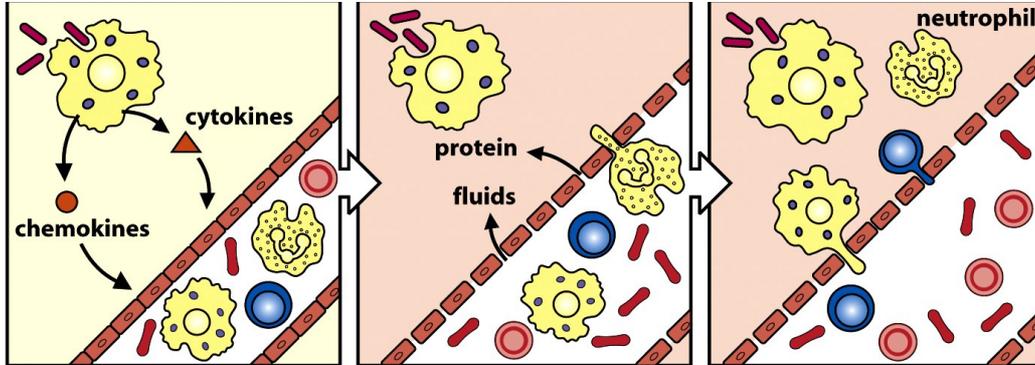


Figure 1-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

La phagocytose induit la production de cytokines et de chimiokines par les macrophages.

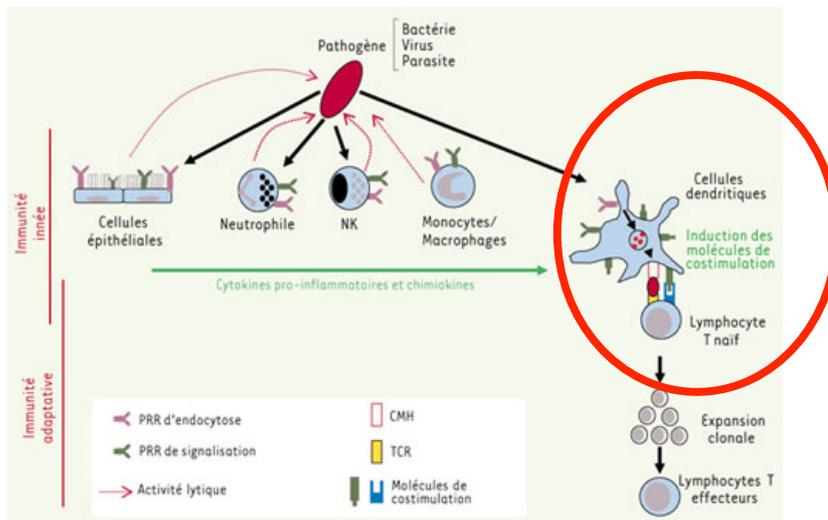
La vasodilation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire induisent le rougissement, le gonflement et l'augmentation de température.

Les cellules inflammatoires migrent dans les tissus, produisant des médiateurs de l'inflammation induisant la douleur.

© paul@immuno.info - 2011



4. la transition vers la réponse adaptative



<http://accres.inrp.fr/>

© paul@immuno.info - 2011



4. les cellules dendritiques

Différentes origines :

- Lymphoïde : pDC (plasmacytoïdes)
- Myeloïde : interstitielles (mDC ou cDC)

Différentes localisations :

- peau et muqueuses : cellules de Langerhans
- organes : cellules dendritiques interstitielles
- organes lymphoïdes : cellules dendritiques interdigitées
- sang : cellules dendritiques circulantes ("veiled cells")

Différents niveaux d'activation :

- immature
- mature

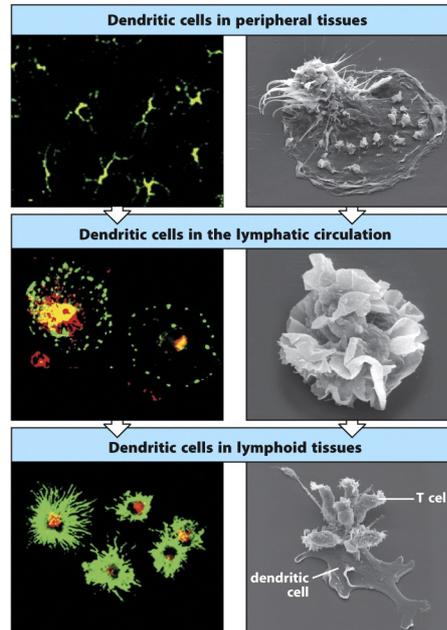
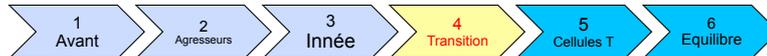


Figure 8-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

© paul@immuno.info - 2011



4. les cellules dendritiques immatures



Cellules dendritiques immatures (sentinelles)
Capture, apprêtement de l'Ag



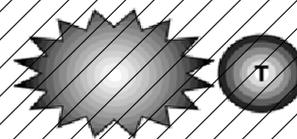
Cellules de Langerhans (epithelia)
Cellules dendritiques interstitielles (autres organes)

PRRs, FcR
Macropinocytose

Migration



Cellules dendritiques matures
Présentation aux T naïves et mémoire



Cellules dendritiques interdigitées (zones T des ganglions)

CMH-II (+++)
Adhésion / co-stimulation

© paul@immuno.info - 2011



4. comment ? (that is THE question) ...

Comment sont-elles capables de reconnaître un grand nombre de pathogènes sans avoir de récepteurs spécifiques ?

Elles ont développé des récepteurs "non-spécifiques" capables de détecter les différences entre les eucaryotes supérieurs et les autres organismes :

PAMP - pathogen associated molecular patterns (=stéréotypes moléculaires associés aux pathogènes)

PRR - pathogens recognition receptors (ou patterns recognition receptors)

TLR = Toll-like receptors

NLR = Nod-like receptors (nucleotide oligomerization domain)

RLR = RIG-like receptors (retinoic acid-inducible gene)

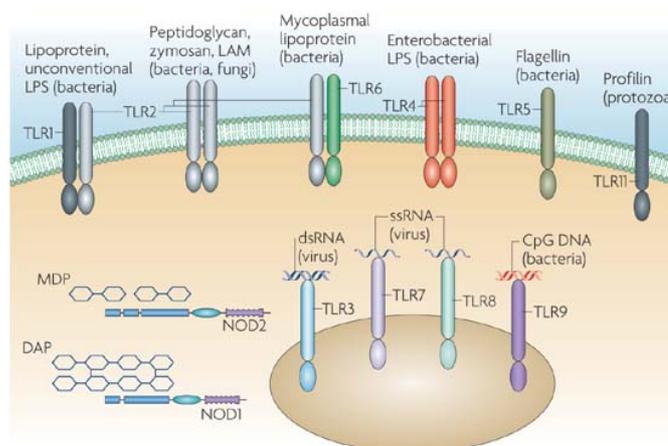
PGRPs = PGN recognition proteins (peptidoglycane)

GNBPs = β -glucan binding proteins

© paul@immuno.info - 2011



les PRRs
= **pathogens recognition receptors**

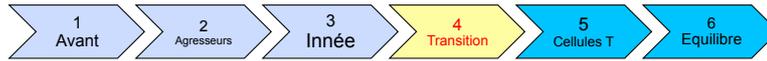


Nature Reviews | Microbiology

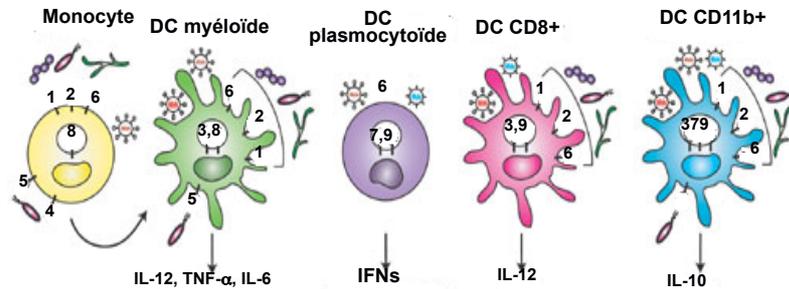
DAP = diaminopimelic acid; ds = double-stranded; MDP = muramyl dipeptide; LPS = lipopolysaccharide; LAM = lipoarabinomannan; ss = single-stranded ; NOD = nucleotide-binding oligomerization domain

Kaufmann (2007) doi:10.1038/nrmicro1688

© paul@immuno.info - 2011



Les différentes cellules dendritiques expriment différents "cocktails" de PRR



Differentiated DC *in vitro* (GM-CSF & IL-4) : TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 8

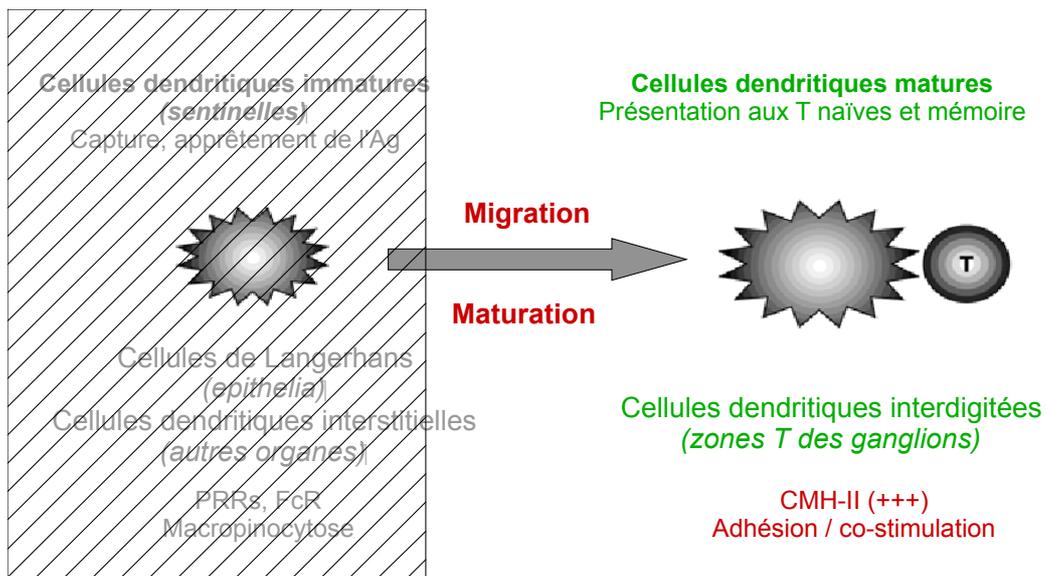
- Un type donné de dendritiques ne répondra à un pathogène donné que s'il exprime le TLR adapté.
- La stimulation via un TLR donné dépendra du type de cellule dendritique. Le même ligand peut induire une production de cytokines différente.
- Les DC vont être activées, puis vont se différencier !

Iwasaki et al, Nature Immunology 2004

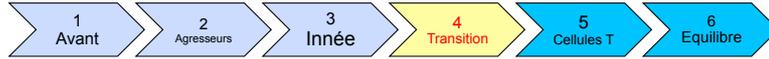
© paul@immuno.info - 2011



4. les cellules dendritiques matures



© paul@immuno.info - 2011



4. la nécessité de l'apprêtement

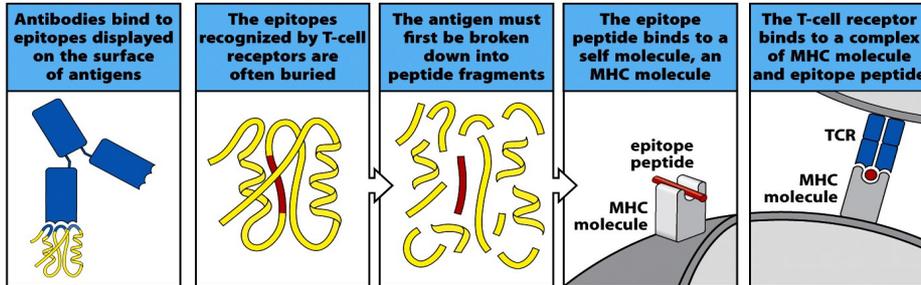
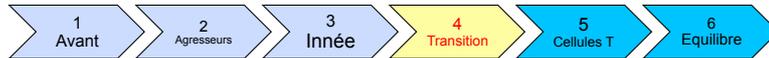


Figure 1-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

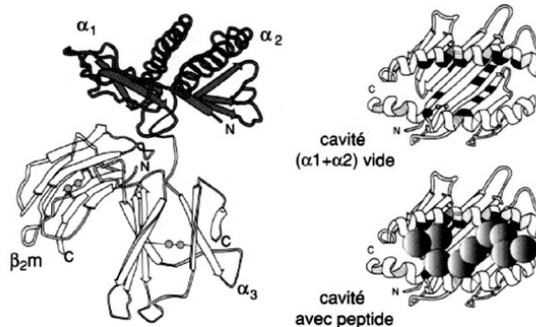
Alors que les cellules B peuvent reconnaître la structure directement, les lymphocytes T exigent qu'elle leur soit préparée, puis **présentée**.

© paul@immuno.info - 2011



4. les molécules de la présentation

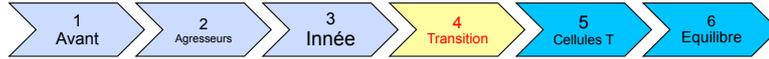
- HLA chez l'Homme
(Human Leucocyte Antigen)



Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Revillard, Immunologie (2001)

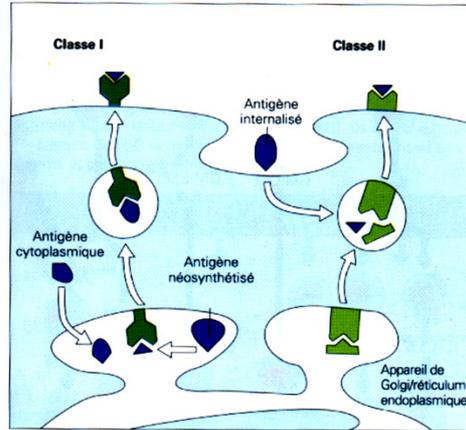
© paul@immuno.info - 2011



4. les 2 voies de présentation

Classe I

- toutes les cellules
- antigène synthétisé dans la cellule
- présentation aux Tc (CD8)



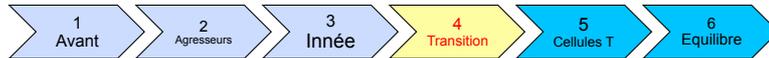
Classe II

- seulement les cellules présentant l'antigène professionnelles
- antigène provenant de l'extérieur de la cellule
- présentation aux Th (CD4)

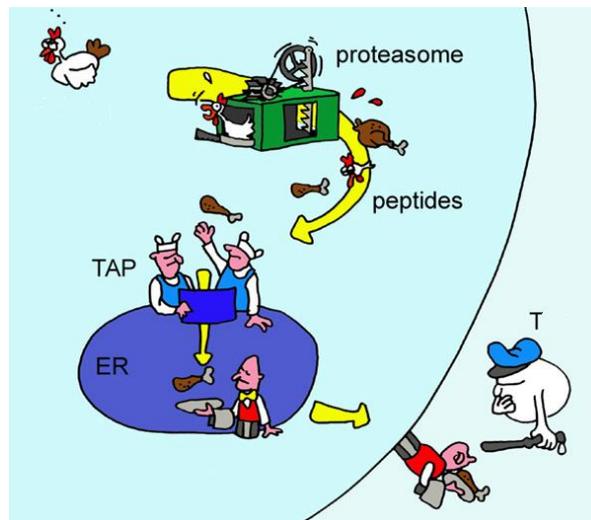
Fig. 3.14 Les voies de migration des molécules du CMH impliquées dans la présentation.

Male, Aide-mémoire illustré, 2005

© paul@immuno.info - 2011

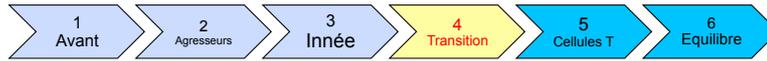


4. le mécanisme de présentation (classe I)



Modifié d'après : <http://www.nature.com/nri/journal/v3/n12/supinfo/nri1250.html>

© paul@immuno.info - 2011



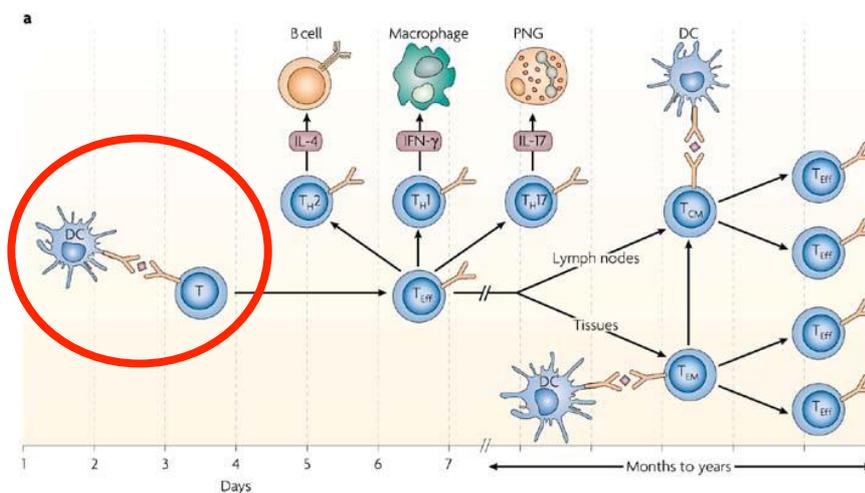
4. rôle du CMH

- Le CMH est un "plateau" sur lequel on peut mettre des morceaux des pathogènes.
- Les cellules T peuvent voir les pathogènes seulement s'ils sont présentés par le CMH.
- Les pathogènes ont une forte pression sélective pour échapper au système immunitaire.
- Notre système immunitaire a développé une double stratégie pour contrecarrer les pathogènes :
 - plusieurs gènes du CMH (polygénie)
 - de nombreux variants dans la population (polymorphisme)

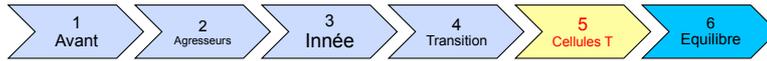
© paul@immuno.info - 2011



5. la mise en route des cellules Th



© paul@immuno.info - 2011



5. rappel : dendritiques et cellules T

dans les tissus, les cellules dendritiques

- reconnaissent (avec leurs PRR) des structures "bizarres" (PAMPs)

- prennent en charge les pathogènes reconnus = capture, apprêtement

- les emmènent vers les ganglions

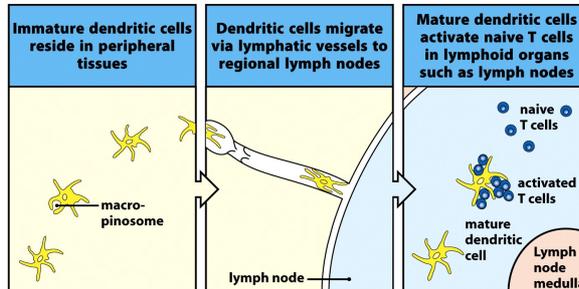


Figure 1-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

dans les ganglions :

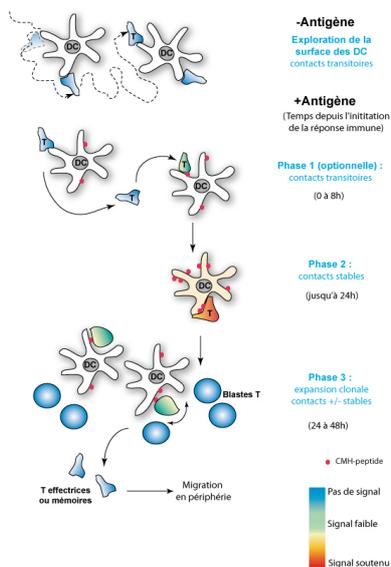
- les cellules T "patrouillent", à la recherche de l'antigène pour lequel ils sont spécifiques

- les cellules dendritiques présentent les éléments capturés aux cellules T

© paul@immuno.info - 2011



5. contact entre les cellules T et dendritiques



Phase 1 : contacts transitoires des cellules T avec différentes dendritiques.

Phase 2 : en cas de reconnaissance du peptide sur le CMH, contact stable, très prolongé (jusqu'à 24h), conduisant au niveau d'activation optimale du lymphocyte T.

Phase 3 : Production de T effecteurs et mémoire.

Georges BISMUTH in <http://www.futura-sciences.com/>

© paul@immuno.info - 2011



5. la coopération

La cellule dendritique :

- ingère la bactérie (phagocytose)
- prépare les morceaux (apprêtement)
- les présente au lymphocyte T (présentation sur le CMH)

Le lymphocyte T

- reconnait le morceau apprêté
- s'active
- va aider le lymphocyte B

Le lymphocyte B

- reconnait directement la structure
- peut commencer à faire des anticorps

© paul@immuno.info - 2011



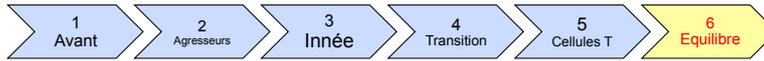
5. la coopération cellulaire



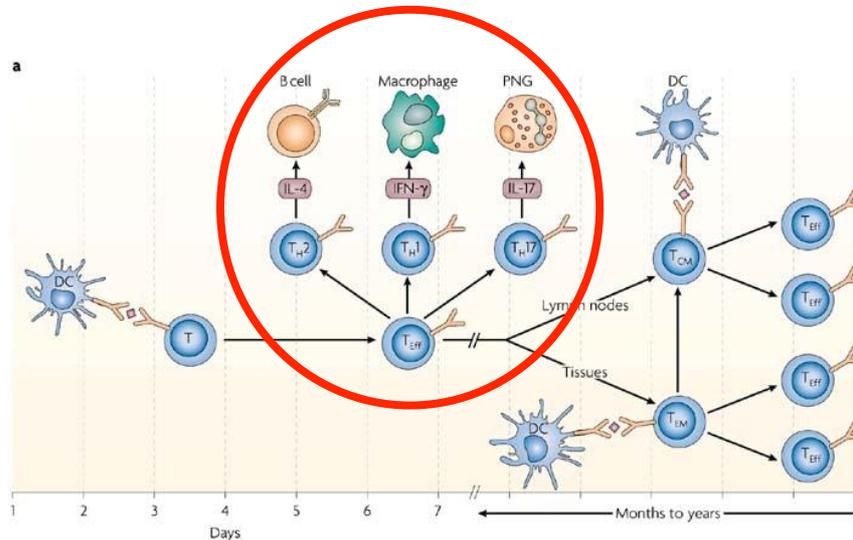
APC = cellule présentant l'antigène

© Eric Reits, with changes by Claire Boog and Wilma Witkamp

© paul@immuno.info - 2011



6. l'orientation de la réponse

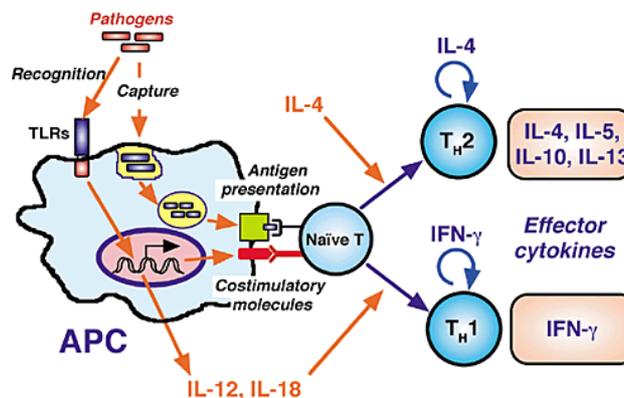


Kaufmann, *Nature Reviews Microbiology* (2007)doi:10.1038/nrmicro1688

© paul@immuno.info - 2011



6. la première rencontre

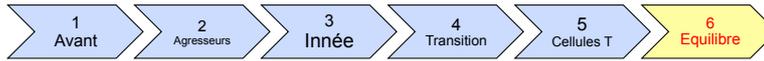


Le type de TLR impliqué dans la reconnaissance du pathogène induit la production d'un certain type de cytokines (ici IL-12 et IL-18). Ces cytokines particulières vont induire la différenciation des Th naïves vers Th1.

Si la première rencontre a lieu en présence d'IL-4, les Th naïves vont se différencier en Th2.

Akira et al, *Nature Immunology* 2, 675 - 680 (2001)

© paul@immuno.info - 2011



6. les différentes possibilités

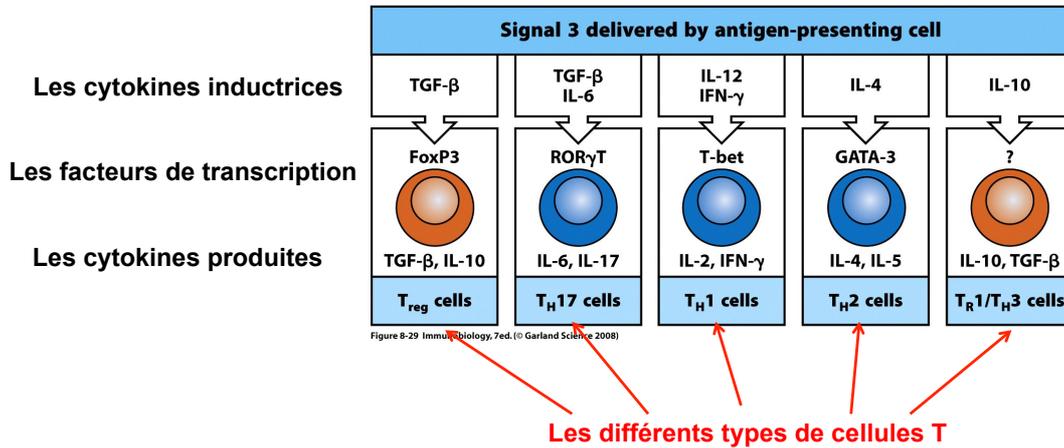


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

© paul@immuno.info - 2011



6. l'environnement cytokinique

Au repos, en absence d'infection, production de Treg

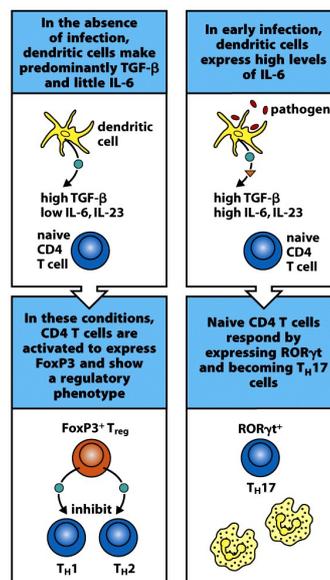
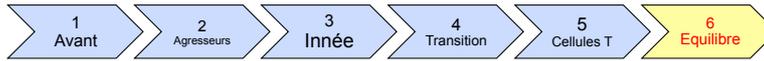


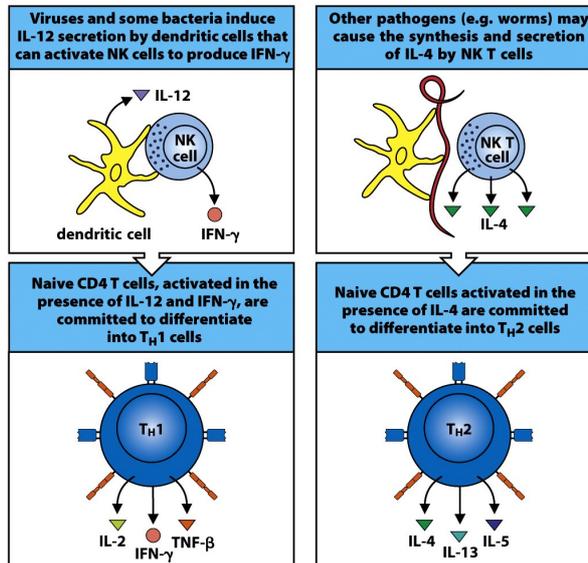
Figure 10-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Au début de l'infection, différenciation en Th17, activatrices des neutrophiles

© paul@immuno.info - 2011



6. l'environnement cytokinique



En cas d'infection par un virus, ou une bactérie intracellulaire, orientation vers Th1

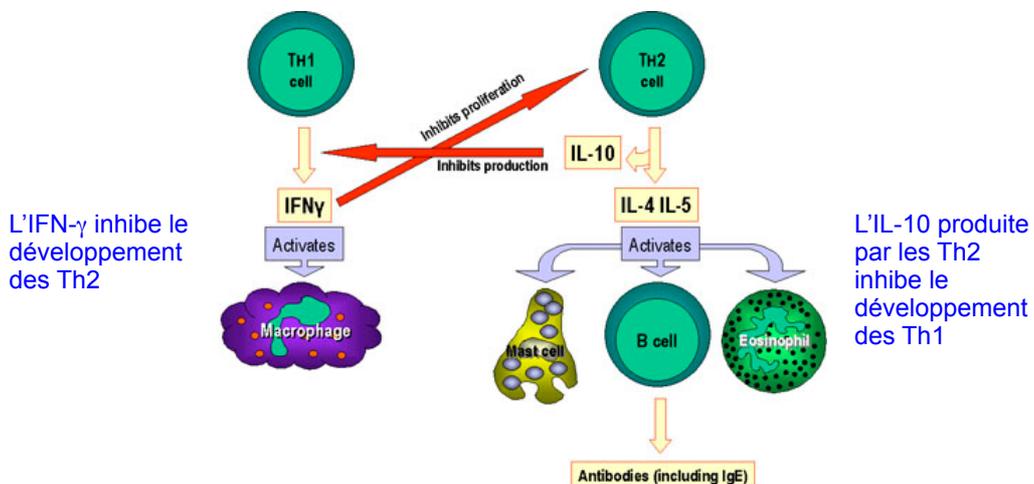
Certaines bactéries extracellulaires, ou les vers vont orienter la réponse vers Th2

Figure 10-5 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

© paul@immuno.info - 2011



6. la balance Th1/Th2

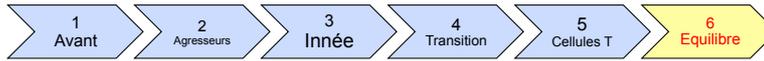


L'IFN- γ inhibe le développement des Th2

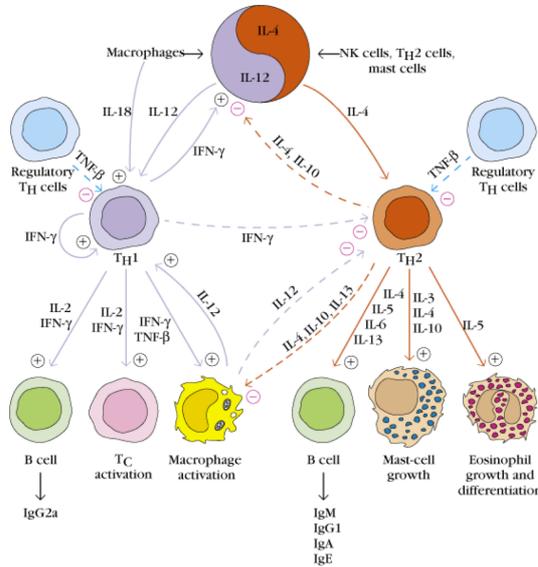
L'IL-10 produite par les Th2 inhibe le développement des Th1

<http://pathmicro.med.sc.edu/bowers/imm-reg.htm>

© paul@immuno.info - 2011



6. la balance Th1/Th2



© paul@immuno.info - 2011



6. les régulations

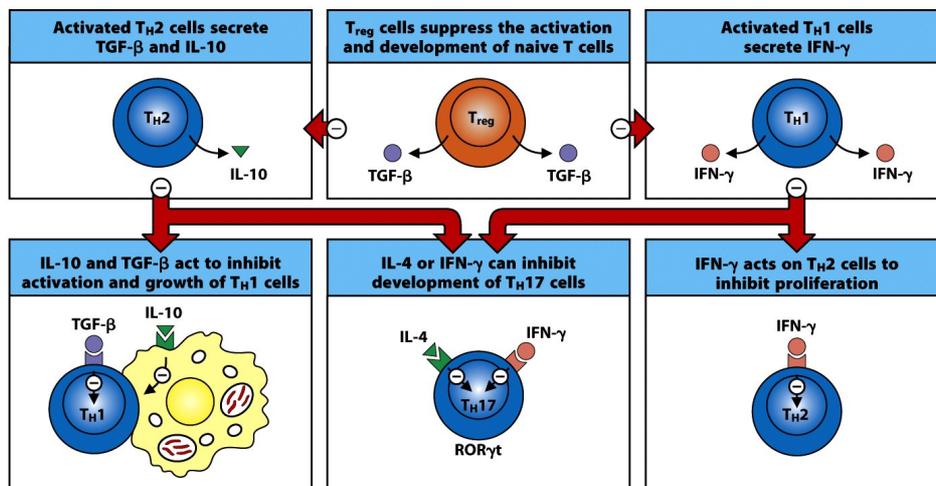
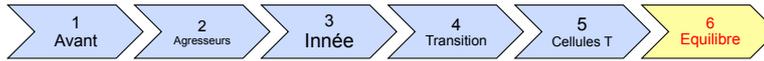
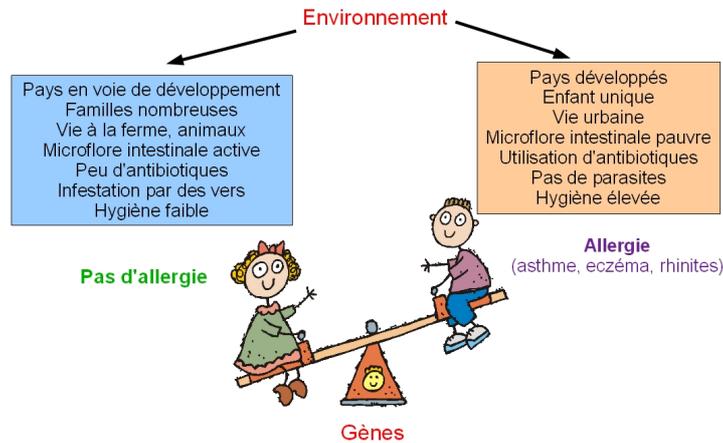


Figure 10-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

© paul@immuno.info - 2011



6. l'environnement et la balance Th1/Th2

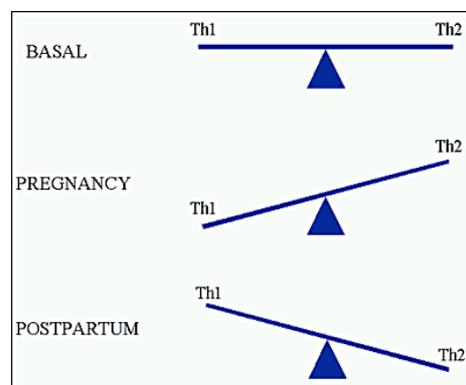


L'allergie est liée à un déséquilibre de la balance en faveur des Th2.
On observe qu'un environnement favorisant les réponses Th1 empêche le développement des réactions allergiques.

© paul@immuno.info - 2011

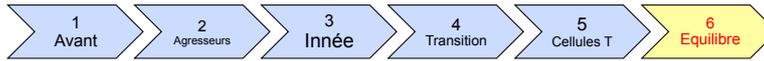


6. les hormones et la balance Th1/Th2



Jason A. et al, (2003) IMMUNE SYSTEM, EFFECTS ON THE ENDOCRINE SYSTEM, Chapter 29

© paul@immuno.info - 2011



6. les interactions entre les systèmes

- L'inflammation provoque la fièvre
- Le stress affecte notablement le système immunitaire
- Les variations hormonales chez la femme modifient les réponses immunitaires

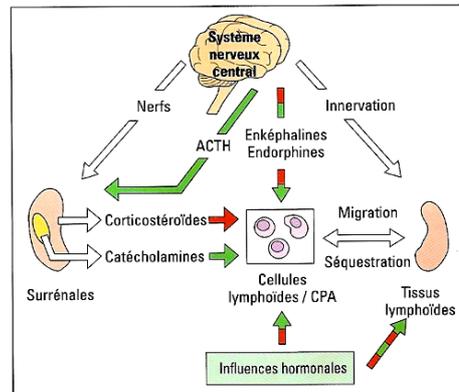
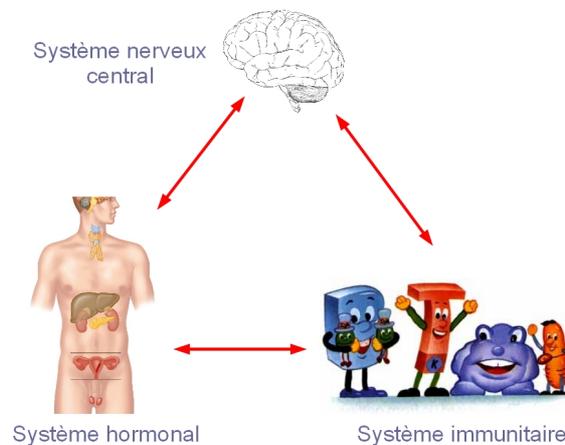


Fig. 3.38 La régulation neuroendocrinienne de la réponse immune.

© paul@immuno.info - 2011



6. le triangle merveilleux



© paul@immuno.info - 2011

Le déroulement

1. Le système immunitaire au repos
2. Les pathogènes
3. La réponse innée
4. La transition entre innée et adaptative
5. La mise en route des lymphocytes T
6. La recherche de l'équilibre

...et maintenant ?

© paul@immuno.info - 2011

TLRs et pathologies

- **A polymorphism in hTLR4 (D299G) is associated with blunted response to inhaled LPS; subjects with D299G hTLR4 polymorphism are more susceptible to severe bacterial infections, and have a lower risk of carotid atherosclerosis**
Arbour et al. (2000) Nature Genet. 25: 187-191; Kiechl et al. (2002) NEJM 347: 185-192
- **Assay of locus-specific genetic load implicates rare TLR4 mutations in meningococcal susceptibility**
Smirnova et al. (2003) PNAS 100: 6075-6080
- **A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease.**
Hawn et al. (2003) J. Exp Med. 198:1563-72.
- **Three unrelated children with IRAK4 deficiencies develop infections caused by pyogenic bacteria but are otherwise healthy**
Picard et al. (2003) Science 299: 2076-2079.
- **TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis.**
Zhang SY et al. (2007) Science. Sep 14;317(5844):1522-7.

© paul@immuno.info - 2011

Que faire avec ces TLR ?

DRUG TYPE	EXAMPLES
TLR4 activator	MPL, an allergy treatment and vaccine adjuvant (immune system activator) from Corixa [Seattle], is in large-scale clinical trials
TLR7 activator	ANA245 (isatoribine), an antiviral agent from Anandys (San Diego), is in early human trials for hepatitis C
TLR7 and TLR8 activator	Imiquimod, a treatment for genital warts, basal cell skin cancer and actinic keratosis from 3M [St. Paul, Minn.], is on the market
TLR9 activator	ProMune, a vaccine adjuvant and treatment for melanoma skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma from Coley [Wellesley, Mass.], is in large-scale clinical trials
TLR4 inhibitor	E5564, an antiseptis drug from Eisai [Teaneck, N.J.], is in early human trials
General TLR inhibitor	RDP58, a drug for ulcerative colitis and Crohn's disease from Genzyme [Cambridge, Mass.], is entering large-scale clinical trials
General TLR inhibitor	OPN201, a drug for autoimmune disorders from Opsona Therapeutics [Dublin, Ireland], is being tested in animal models of inflammation

O'Neill LAJ Sci Am Jan 2005 38

© paul@immuno.info - 2011

Les adjuvants

Le terme « adjuvant » dérive du latin *adjuvare* qui signifie aider, assister. Il désigne toute substance capable d'augmenter l'intensité de la réponse immune dirigée contre un antigène administré simultanément.

PANDEMRIX

Each 0.5 ml dose of vaccine has the following composition:

Active Ingredient:

Purified antigen fractions of inactivated split virion
A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14 (H5N1) 3.75 µg HA

Adjuvant:

Squalene 10.68 mg
Alpha-tocopherol 11.86 mg
Polysorbate 80 4.86 mg

Other Ingredients:

Octoxynol 10
Sodium chloride
Disodium phosphate
Potassium dihydrogen phosphate
Potassium chloride
Magnesium chloride
Thiomersal
Water for injections

© paul@immuno.info - 2011

Histoire des adjuvants

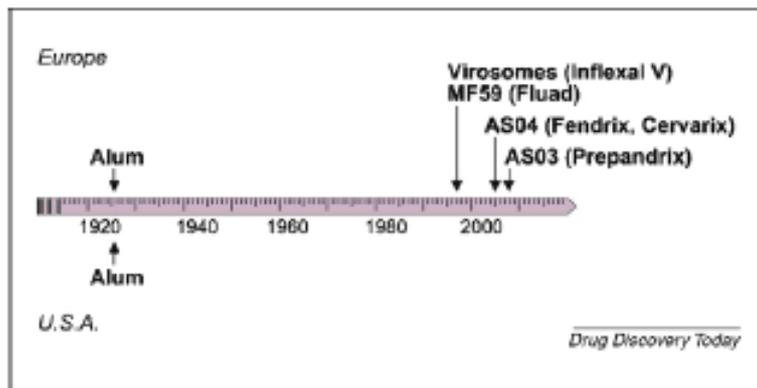
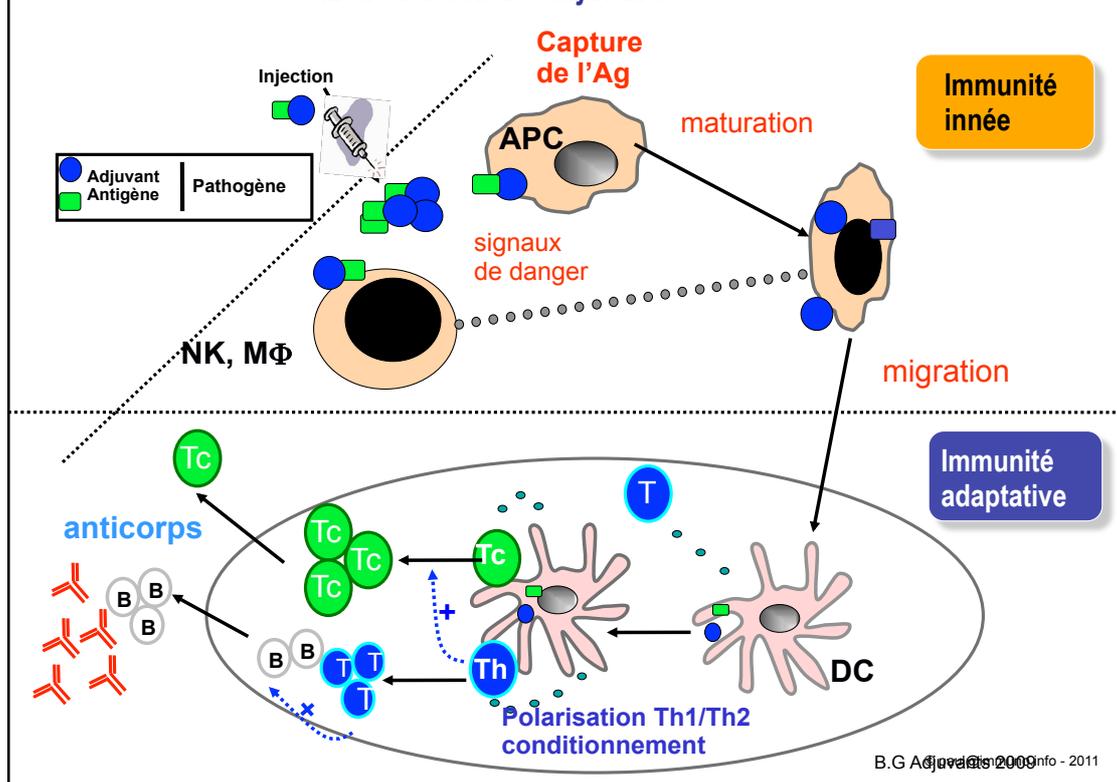


FIGURE 1

Alum was licensed in the 1920s and is still the only adjuvant included in vaccines approved for human use in the U.S. MF59 and virosomes were licensed for inclusion in flu vaccines (Fluad and Inflexal V) in 1997. The LPS analog monophosphoryl lipid A (MPL) formulated with Alum (AS04) was included in a licensed vaccine for a HBV (Fendrix) in 2005 and for a HPV vaccine (Cervarix) in 2007. The oil-in-water emulsion AS03 was approved for a pandemic flu vaccine (Prepandrix) in 2008.

© paul@immuno.info - 2011

Mode d'action des adjuvants



B.G. Adjuvants 2009 paul@immuno.info - 2011

Les adjuvants en cours de développement

TABLE 1
Adjuvant formulations tested in humans

Name	Company	Class	Indications	Stage
Generation 1 adjuvants				
Alum	Various	Mineral salt	Various	Licensed
MF59	Novartis	O/W emulsion	Influenza(Fluadl)/pandemic flu	Licensed (EU)
Liposomes	Cruceil	Lipid vesicles	HAV, Flu	Licensed (EU)
Montanide	Various	W/O emulsion	Malaria, cancer	Phase III
PLG	Novartis	Polymeric microparticle	DNA vaccine (HIV)	Phase I
Flagellin	Vaxinnate	Flagellin linked to antigen	Flu	Phase I
QS21	Antigenics	Saponin	Various	Phase I
Combination adjuvants – generation 2				
AS01	GSK	MPL + liposomes + QS21	Malaria, TB	Phase II
AS02	GSK	MPL + O/W emulsion + QS21	Malaria	Phase II
AS03	GSK	O/W emulsion + α tocopherol	Pandemic flu (Pandemrix)	Licensed (EU)
AS04	GSK	MPL + Alum	HBV (Fendrix), HPV (Cervarix)	Licensed (EU)
RC-529	Dynavax	Synthetic MPL + Alum	HBV	Phase II
Iscom	CSL, Isconova	Saponins + cholesterol + phospholipids	Various	Phase I
IC31	Intercell	Peptide + oligonucleotides	TB	Phase I
CpG 7909	Coley/Pfizer Novartis	Oligonucleotide + Alum, oligonucleotide + MF59	HBV, malaria, HCV	
ISS	Dynavax	Oligonucleotide Alum	HBV	Phase II
MF59 + MTP-PE	Chiron/Novartis	Lipidated MDP + O/W emulsion	HIV, Flu	Phase I

© paul@immuno.info - 2011

et si on refait l'histoire...

1886	Rabies vaccine introduced	→ ssRNA: TLR7/8
1911	Typhoid vaccine introduced	→ LPS, DNA: TLR4, 5, 9
1921	BCG vaccine introduced	→ lipoprotein, DNA: TLR2, 9
1945	Influenza (whole cell) vaccine introduced	→ ssRNA: TLR7/8
1948	Pertussis (Pw) vaccine introduced	→ LPS, DNA: TLR2, 4, 9
1955	Polio (inactivated) vaccine introduced	→ ssRNA: TLR7/8
1968	Japanese Encephalitis vaccine introduced	→ ssRNA: TLR7/8
1995	HepA vaccine introduced	
1996	TLR linked to innate immunity	
1997	Imiquimod (TLR7) therapy approved	
1998	TLR4 shown to be LPS target	
2005	Fendrix approved in European Union (first approval of vaccine containing TLR)	
2009	Cervarix approved in United States (first FDA approval of vaccine containing TLR)	

© paul@immuno.info - 2011

Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity

Sudhir Pal Kasturi^{1,2}, Ioanna Skountzou^{1,3}, Randy A. Albrecht⁴, Dimitrios Koutsonanos³, Tang Hua^{1,2}, Helder I. Nakaya^{1,2}, Rajesh Ravindran^{1,2}, Shelley Stewart⁵, Munir Alam⁵, Marcin Kwissa^{1,2}, Francois Villinger^{1,2,6}, Niren Murthy⁷, John Steel⁴, Joshy Jacob^{1,2,3}, Robert J. Hogan⁸, Adolfo Garcia-Sastre^{4,9,10}, Richard Compans^{1,3} & Bali Pulendran^{1,2,6}

Research article

Open Access

Multifaceted effects of synthetic TLR2 ligand and Legionella pneumophila on Treg-mediated suppression of T cell activation.

Wendy WC van Maren ✉, Stefan Nierkens ✉, Liza W Toonen ✉, Judith M Bolscher ✉, Roger PM Suttmuller ✉ and Gosse J Adema ✉

BMC Immunology 2011, **12**:23 doi:10.1186/1471-2172-12-23

Published: 24 March 2011

Cancer pulmonaire : mise en évidence du rôle de récepteurs TLR impliqués dans la résistance des cancers du poumon à la chimiothérapie

25 Mars 2010

© paul@immuno.info - 2011

en guise de conclusion...

	Innée	Adaptative
Aptitude à discriminer des structures très proches	NON	OUI
Capacité à reconnaître une diversité infinie	NON	OUI
Déclenchement d'une réponse immédiate	OUI	NON
Evolution des récepteurs APRES la rencontre	NON	OUI
Expression par toutes les cellules d'un même type	OUI	NON
Reconnaissance de toute une classe de pathogènes	OUI	NON
Spécificité héritée du génome	OUI	NON

© paul@immuno.info - 2011

innée / adaptative

analogies et différences

	Innée	Adaptative
Récepteurs	PRR	BcR / TcR
Éléments reconnus	PAMP	Epitope (Ag)
Mécanismes effecteurs	préformés	adaptés
Stabilité génétique	stabilité	évolutivité / individualité
Discrimination soi/non-soi	parfaite	imparfaite
Cellules effectrices	mastocytes macrophages neutrophiles, NK dendritiques	cellules B, plasmocytes cellules Th, Tc

© paul@immuno.info - 2011

<http://philomat.immuno.info/>

Paul FONTENEAU
Université de Strasbourg
paul@immuno.info

© paul@immuno.info - 2011