

Réponses immunes dans les infections parasitaires

Pr Patrice DEBRÉ

*Mardi 9 Mai 2017
Institut PASTEUR*



Mécanismes effecteurs antiparasitaires

Stratégies d'évasion

Parasites

Microparasites

Organismes unicellulaires:

- Eucaryotes protozoaires
(*Plasmodium, Leishmania*)
- eucaryotes métazoaires
(*Trypanosoma*)
- Champignon dimorphique
(stade mycelia) inhalé sous
formes de spores

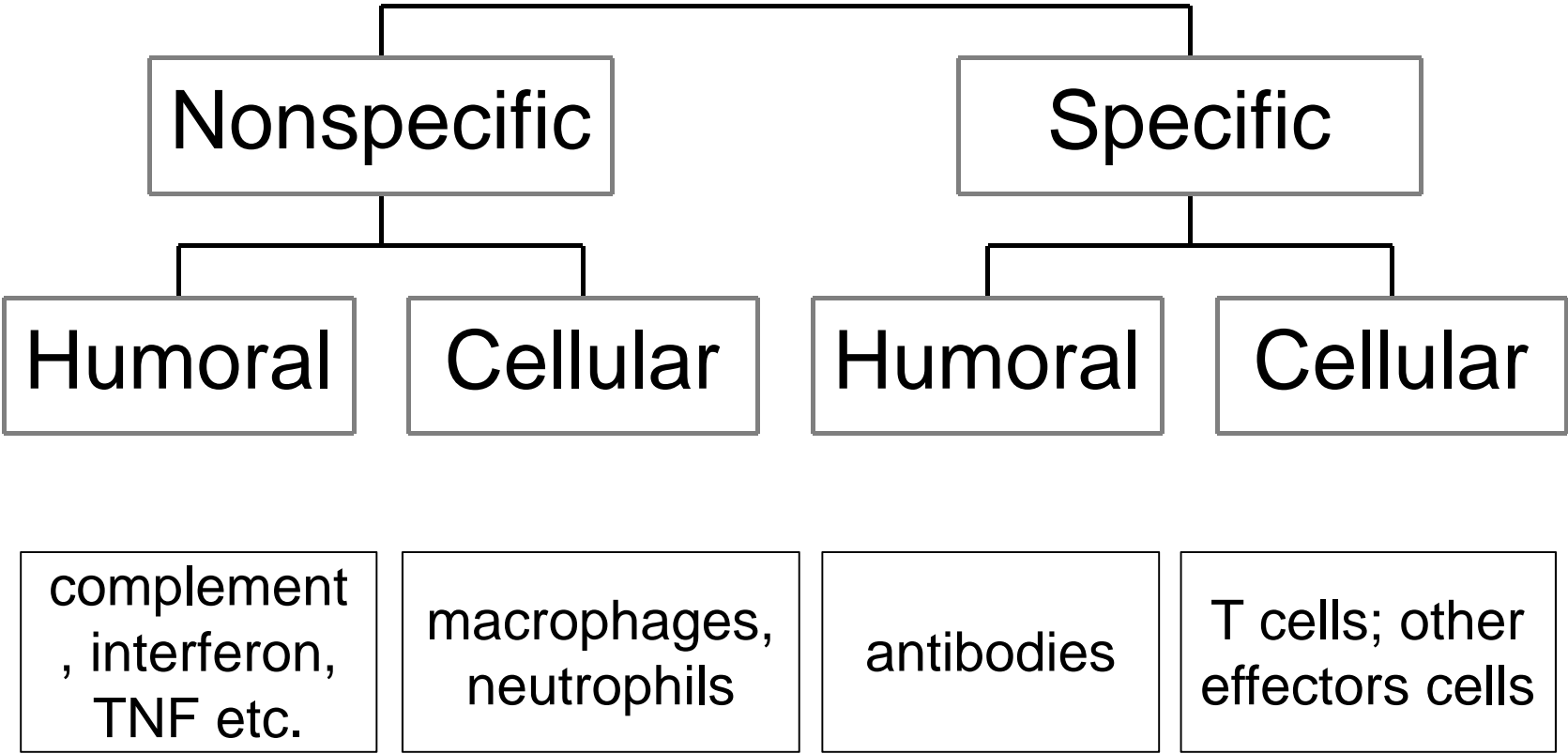
Macroparasites

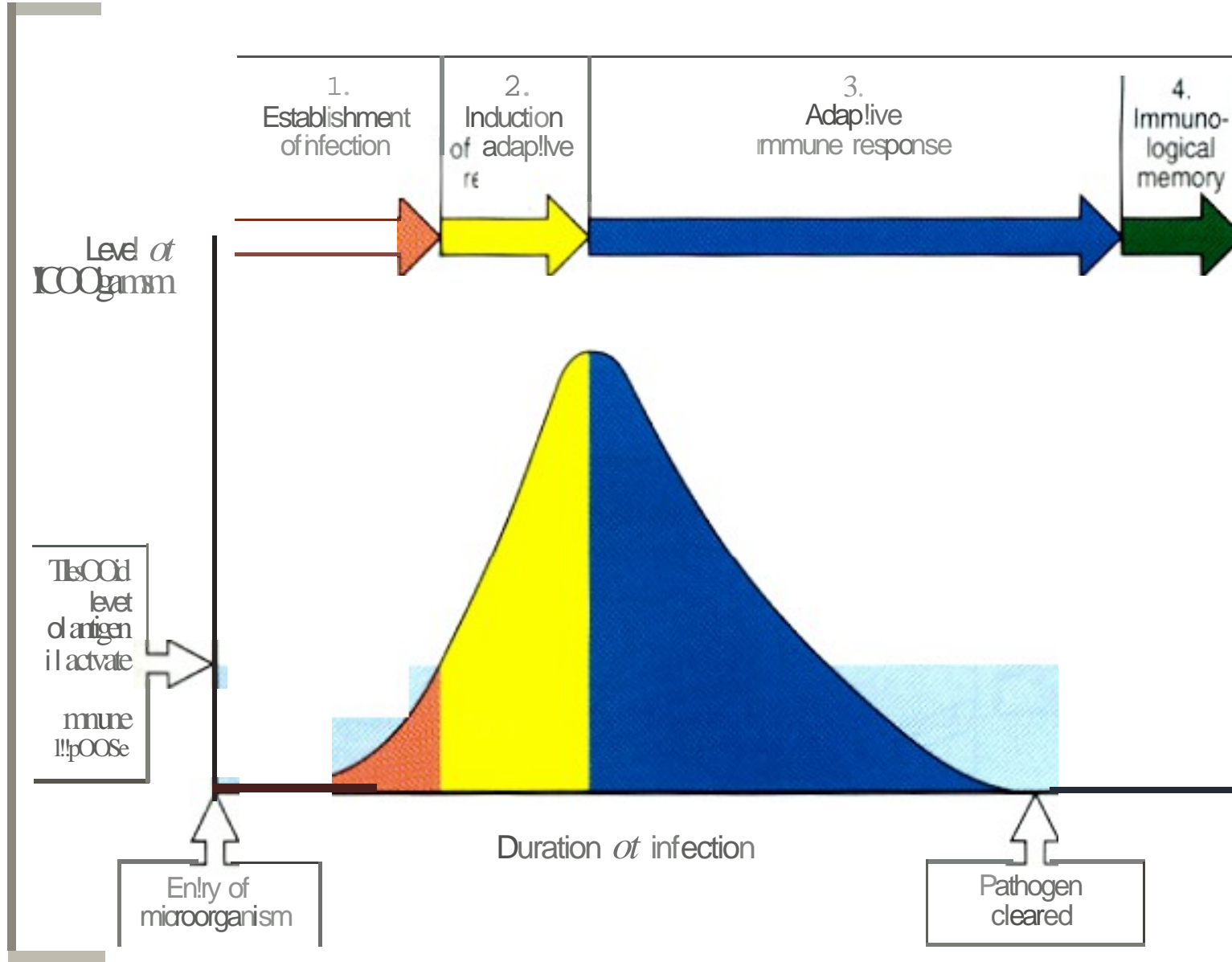
Organismes pluricellulaires:

- Helminthes (vers)
- Cestodes (douve,
hydatidose)
- Trématodes (*Shistosoma,*
Trypanosoma)
- Nématodes
(Trichine, Filaires, Onchocercaires)

Mécanismes effecteurs antiparasitaires de l'immunité

Components of the Immune System





Innée

Immédiate

Pas de mémoire
Phylogénétiquement conservée
TLR (LPS, peptidoglycane,
mannane)
Peptides antifongiques
(défensines, cryptedine)
Macrophage
Mastocytes
Eosinophile
NK
Leucocytes dendritiques

Stimule la réponse adaptative

Indépendante d'antigène

Acquise

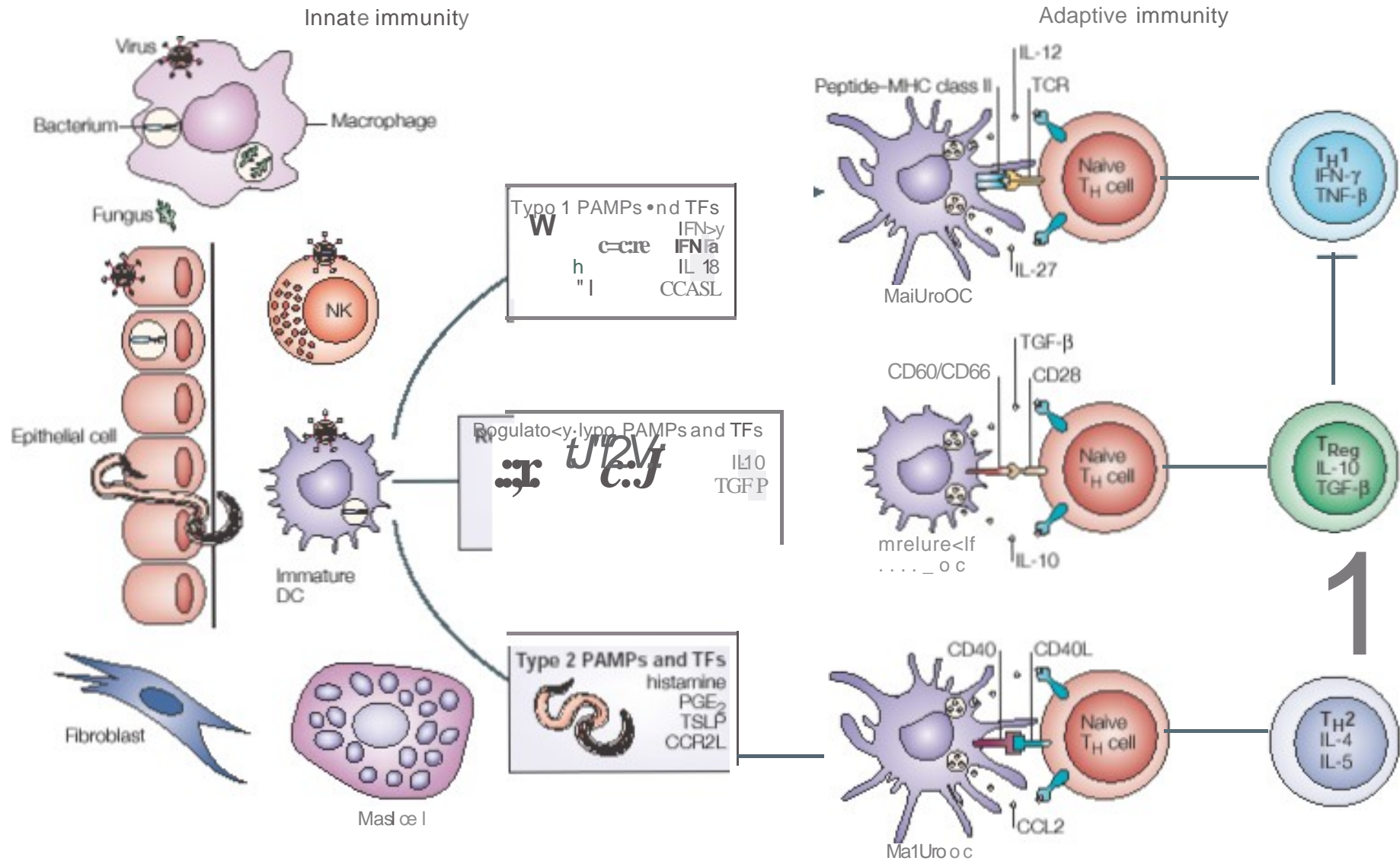
Adaptative

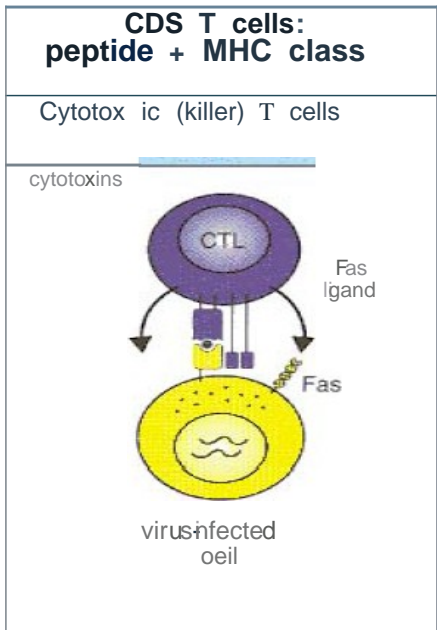
Mémoire
Restreinte au vertébrés
Large répertoire de molécules de
reconnaissance spécifique produit
par le réarrangement des gènes
codant le TCR et les anticorps
Sélection clonale
TCD4
TCD8

Dépendante d'antigènes

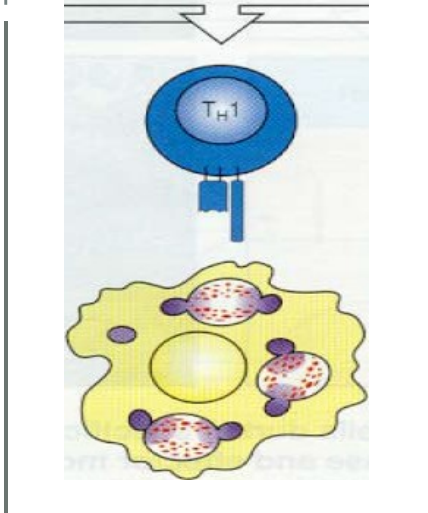
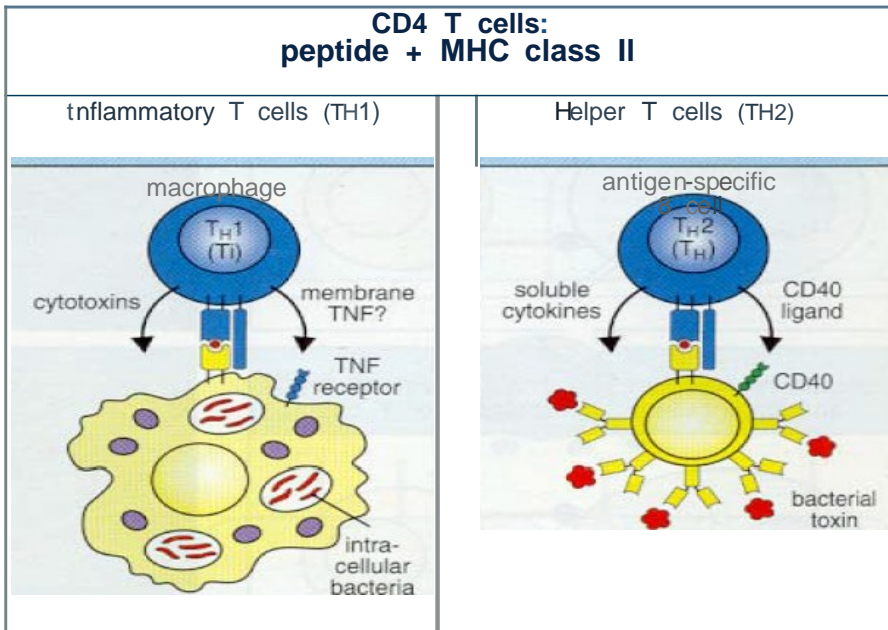
NKT

!" TCR

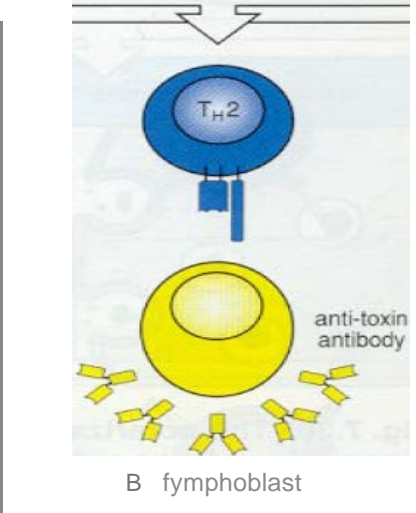
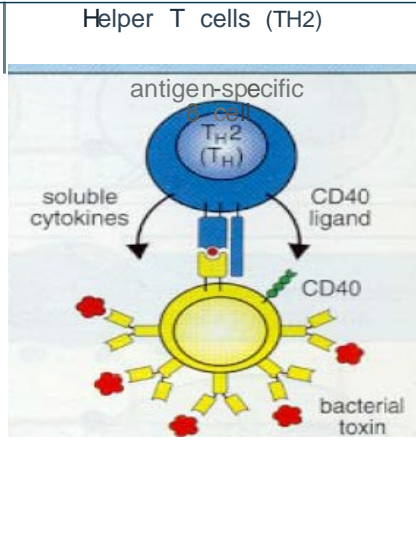




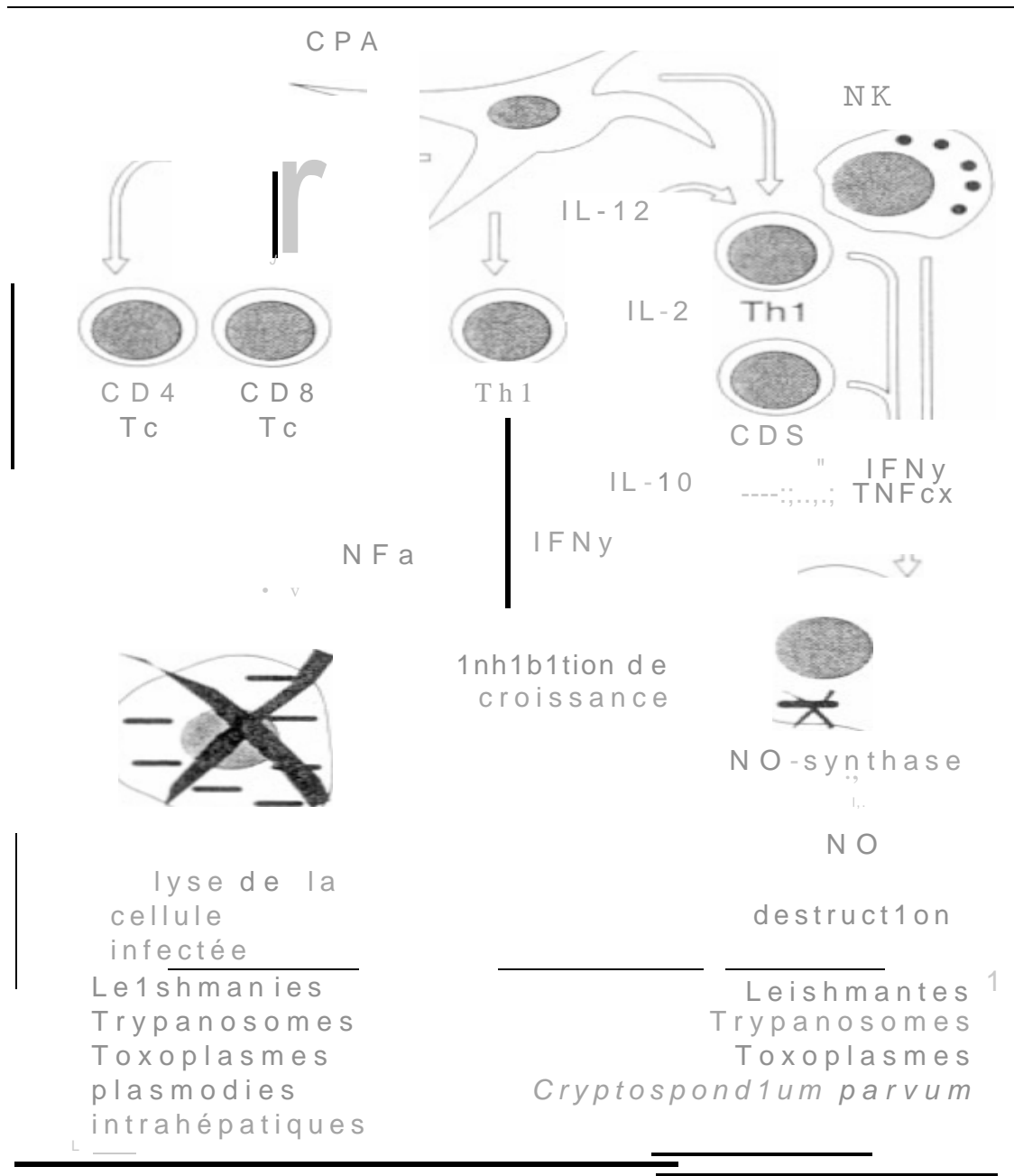
Cytotoxins	Others
Perforin Granzymes	Fas ligand Interferon- γ LT (TNF- β) (TNF- α)



Macrophage activation	Others
Interferon- γ GM-CSF TNF	IL-3 LT (IL-2)



B-cell activation	Others
CD40 ligand IL-4 IL-5 IL-6	IL-3 GM-CSF IL-10 TGF- β



Questions Cruciales pour le Parasite

1. Comment pénétrer dans la cellule hôte?

- Parasites sans mécanisme spécialisé
 - *Leishmania*, utilisant le potentiel phagocytaire de la cellule hôte, (le macrophage).
- Parasites ont développé des organelles spécialisés ou des stratégies moléculaires.
 - *Plasmodium* (Apicomplexe)
 - *Trypanosoma cruzi*

2. Comment s'adapter à l'hôte durablement?

- En développant des stratégies complexes et évolutives permettant de contrecarrer les mécanismes d'éliminations du SI.
- Inefficacité des mécanismes de défenses immunitaires et la vaccination un vrai défi pour les parasitologistes.

Mécanismes de défenses dans les infections à protozoaires

1. Mécanismes d'inhibition de la pénétration des parasites dans leur cellule cible

L'invasion implique souvent des phénomènes de reconnaissance par des récepteurs de surface du parasite et/ou de la cellule hôte.

- *Production d'anticorps neutralisant*

anticorps anti circumsporozoite protéine du *Plasmodium*

anticorps anti Roptry sur le globule rouge parasité par *Plasmodium*

anticorps antiprotéases impliquées dans la pénétration du parasite

anticorps antifibronectine qui inhibe la pénétration de *T. cruzi* dans les fibroblastes

inhibition des phénomènes de cytoadhérences (molécule CD36)

2. Contrôle de la multiplication intracellulaire du parasite ou destruction

- *Cytotoxicité restreinte par le CMH*

Implique les cellules CD8+

Mécanismes effecteurs: granzyme/perforine

Interféron gamma

Fas-FasL

Régulé par des cytokines IL-12, TNF alpha, INF-gamma et IL-2

Exemple du *Plasmodium*

- *Mécanismes de cytotoxicité dépendante des Anticorps (ADCC)*

Macrophage et cellules NK via leur récepteur Fc

Neutrophile, Plaquettes

Mécanismes effecteurs:

Phagocytose et destruction par le lysosome

Stress oxydatif: ROI, NO

Thromboxane : toxique pour *T. cruzi*

Mécanismes de défenses dans les infections à Helminthes

- Les mécanismes de destruction ont pour cibles les formes larvaires qui ne se multiplient pas chez l'hôte.
- Les formes larvaires ont une taille le plus souvent volumineuse comparée à celle des leucocytes.
 - mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire
 - ADCC
 - NK
 - AC opsonisant aboutissant à une phagocytose par les macrophages
 - Agglutination
 - Activation du complément
- Les helminthiases sont caractérisés par une réponse **IgE élevée** et une **hyperéosinophilie**.
 - Fixation des IgE sur les macrophages, éosinophiles et/ou plaquettes par le récepteur FcεRII et aggrégation des récepteurs des IgE et décharge d'agent toxique:
 - ! radicaux libres, NO, Protéases
- La cytotoxicité médiée par les éosinophiles fait surtout intervenir les IgG2a
- IFN! renforce l'effet des IgE.
- Hypersensibilité immédiate due aux anticorps anaphylatoxiques provoquant l'expulsion des vers intestinaux par les mastocytes

Stratégies d'évasion de la réponse immune

Inhibition de l'immunité innée

1. Résistance à la lyse par le complément



- En prévenant soit l'activation du système du complément

Tachyzoïtes de *Toxoplasma gondi* riche en polysaccharide

- Par interférence de molécules parasitaires dans la voie alterne

Trypanosoma cruzi, synthèse des glycoprotéines gp87-93 par la forme infectante qui inhibe la dissociation de la C3 convertase. Homologie avec la DAF (decay activating factor)

Schistosoman mansoni, utilise la DAF de l'hôte pour cliver le C3 par des protéases parasitaires

Leishmania major, fixe le C3b à sa surface et résiste ainsi à la lyse par les complexes C5b-9 du complément.

Inhibition de l'immunité innée

2. Résistance à la destruction par le macrophage

a) Vacuole parasitophore (protection)

- Inhibition de la fusion entre la vacuole parasitophore et les lysosomes (*T. gondi*, *L. donovani*)
- Inhibition des protéases du phagolysosome (*T. gondi*, *L. donovani*, Ph5.5)
- Echappement dans le cytosol (*T. cruzi*)
- Inhibition de l'effet scavenger du stress oxydatif via le CR1 et CR3 du complément (*T. gondi*).

b) Suppression de la synthèse des radicaux microbicides

- Inhibition de la synthèse du NO via la NO synthase par les phosphoglycanes de *L. major* et *T. cruzi*

Inhibition de l'immunité innée

C) modulation de l'apoptose des macrophages

- Augmentation de la durée de vie du macrophage via l'inhibition de l'interaction Fas-Fas-L (*L. donovani*)
- Diminution de la vie du macrophage par *T. gondi* (souche virulente) et *T. cruzi* (céramides)

3. Modulation de la sécrétion de cytokines par les macrophages

a) Induction de synthèse de cytokines (IL-10, TGFbeta) inhibant les macrophages par *Leishmania*, *T. cruzi*, *T. gondi*

b) Suppression de cytokines activant les macrophages (MAF, Il-12) *Leishmania*, *T. gondi*, production de PGE2 par *T. brucei*

Inhibition de l'immunité acquise

1. Inhibition de la présentation des antigènes et de la stimulation des lymphocytes T

- Réduction de l'expression des molécules CMH de classe I par les macrophage infecté en réponse à l'IFN-g (*Leishmania*, *Toxoplasma*, *Plasmodium* sur l'hépatocyte)
- Réduction de l'expression de molécules costimulatrices: B7.1/B7.2 (*L. donovani*, *T. gondi*)
- Réduction de l'adhésion des macrophages infectés aux cellules T (*T. cruzi*)
- Inhibition de l'apprêtement et de la fixation des peptides antigéniques sur les molécules de classe I et II du CMH (*L. major*, *L. donovani*, *L. mexicana*, *L. amazoniensis*)

2. Altération des capacités de réponses des cellules T et B

- Activation polyclonale par les mitogènes

Hypergammaglobulinémie, activation polyclonale des B, faible proportion d'anticorps spécifiques du parasite

Inhibition de la synthèse de récepteur à l'IL-2 responsable de l'anergie

État d'immunosuppression se traduisant par la dissémination du parasite pendant la phase aiguë de l'infection (*T. cruzi*, *Plasmodium*)

- Activation polyclonale par les superantigènes

3. Perversion des mécanismes de reconnaissance par exposition du SI à une grande diversité de molécules parasitaires

- " Le parasite revêt toujours une molécule de surface majoritaire dont il se débarrasse après les premières phases de pénétration dans les cellules hôtes.
- " Chaque stade de développement du parasite est caractérisé par des antigènes spécifiques de stades.
- **La dissimulation antigénique**
 - S. Mansoni*: les schistosomules se recouvrent de protéines de l'hôte telles que la fibronectine, C-réactive protéine, glycolipides du système sanguin ABO

•Le mimétisme moléculaire

Nombreuses communauté de séquence protéique entre le Parasite et l'hôte vertébré (cytokines, protéases, séquences répétées de la thrombospondine, HSP)

•La variation antigénique

Spécificité de stade, de souche et d'espèce des antigènes de surface.

Utilisation de mécanismes de réarrangement similaire à ceux de l'hôte pour assurer la diversité du répertoire AC et TCR : la communication

•Leurre Antigénique

Séquence répétitives au sein des antigènes: épitopes

immunodominants pas impliqués dans les réponse protectrices

Conséquences

- Immunopathologie
- Difficultés stratégies vaccinales

Remerciements

- Guislaine Carcelain (Hôpital Robert Debré)
 - Dominique Mazier (UPMC)
 - Paola Minoprio (Pasteur)
 - Valérie Soulard (UPMC)