

# **Les cellules dendritiques**

*Bernard Bonnotte, Cyril Hoarau, Michelle Rosenzwaig,  
Pierre Bongrand, Estelle Seillès, Nils-Olivier Olsson*

I-Introduction .....	2
II-Origine et sous-types des cellules dendritiques.....	2
II-1.Origine.....	3
II-2.Sous-types de cellules dendritiques .....	3
III-Recrutement des cellules dendritiques .....	4
IV-Reconnaissance et capture de l'antigène.....	4
IV-1.Reconnaissance des « signaux danger » .....	5
IV-2. Capture de l'Ag .....	5
V-Maturation des cellules dendritiques .....	6
VI-Migration des cellules dendritiques .....	8
VII-Activation des lymphocytes par les cellules dendritiques .....	8

## I-Introduction

La réponse immunitaire spécifique est différente de la réponse immunitaire innée car elle est spécifique d'un antigène. Les principales cellules impliquées dans cette réponse sont les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les lymphocytes qui sont activés par la reconnaissance de l'antigène. Trois types de cellules ont constitutionnellement des propriétés de présentation de l'antigène: les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B. Néanmoins, les cellules dendritiques sont les plus efficaces et elles sont appelées **cellules présentatrices professionnelles**. Ce sont les seules capables de stimuler des lymphocytes T naïfs.

Les cellules dendritiques représentent une population hétérogène de cellules ayant comme origine des précurseurs médullaires. Deux grands sous-types sont individualisés, qui diffèrent sur les plans phénotypique et fonctionnel, les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Elles sont réparties dans tout l'organisme, sont dotées de capacité de migration, et de ce fait peuvent se déplacer du site de capture des antigènes vers les sites d'interactions cellulaires. Les cellules dendritiques ont la capacité de déclencher une réponse immunitaire, utile dans la défense anti-infectieuse ou antitumorale. Les cellules dendritiques sont aussi impliquées dans des phénomènes de tolérance importants pour empêcher par exemple le développement de maladies auto-immunes. En effet, une «mauvaise» présentation, c'est-à-dire une présentation des antigènes par des cellules dendritiques non fonctionnelles, ne déclenche pas de réponse et induit une tolérance immunitaire envers ces antigènes. Les cellules dendritiques représentent par ailleurs le lien entre l'immunité innée et l'immunité spécifique adaptative.

## II-Origine et sous-types des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques de l'épiderme, qui portent depuis son nom, ont été décrites par Paul Langerhans en 1868, puis identifiées dans leurs fonctions par Ralph Steinman et Zanvil Cohn en 1973. Ces cellules sont caractérisées par de longs prolongements cytoplasmiques comparables à des dendrites. L'amélioration des techniques de purification des cellules dendritiques a permis de mieux comprendre leurs fonctions et de découvrir leur importante capacité de stimulation des lymphocytes T 100 à 300 fois plus élevée que celle des splénocytes.

Ces cellules sont aussi très efficace pour la capture et l'apprêtement d'antigènes. Elles induisent alors des réponses T effectrices.

## **II-1.Origine**

Les cellules dendritiques dérivent d'un **progéniteur hématopoïétique**. Au cours de la différenciation dans la moelle osseuse, les précurseurs s'orientent soit vers la lignée monocyttaire, soit vers la lignée dendritique. Le progéniteur des cellules dendritiques, appelé DCP (common-**D**endritic **C**ell **P**rogenitor) génère des cellules dendritiques myéloïdes ou classiques, et des cellules dendritiques plasmacytoïdes.

## **II-2.Sous-types de cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques myéloïdes,  $CD11c^+CD123^{low}$ , sont considérées comme les cellules présentatrices d'antigène professionnelles, capables d'apprêter et de présenter les antigènes, de sécréter de grandes quantités d'interleukine-12 (IL-12). Elles expriment également des molécules de costimulation. Elles disposent de toutes les caractéristiques nécessaires pour l'activation des lymphocytes T  $CD4^+$  et  $CD8^+$ .

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes,  $CD11c^-CD123^{high}$ , doivent leur nom à leur ressemblance morphologique avec des plasmocytes. A l'origine, elles étaient appelées «cellules productrices d'interféron (IFN)» du fait de leur capacité à produire de grandes quantités d'IFN $\alpha$  après activation.

En fonction de leur **localisation anatomique**, plusieurs sous-types de cellules dendritiques peuvent être identifiés. Chaque sous-type a des rôles distincts dans le contrôle du type de réponse immunitaire et exprime des récepteurs différents pour la reconnaissance des microorganismes et des antigènes.

Par exemple, dans la peau, il existe deux types distincts de cellules dendritiques: les cellules de Langerhans dans l'épiderme et les cellules dendritiques interstitielles dans le derme. La classification des cellules dendritiques peut tenir compte de leur origine, de leur localisation tissulaire, de leur phénotype ou de leurs fonctions. Cela reflète l'hétérogénéité de ces cellules est une des caractéristiques essentielles de la lignée dendritique. Cette hétérogénéité leur permet une adaptation des fonctions au type d'agression et au microenvironnement, indispensable pour le fonctionnement immunitaire et indissociable de leur utilisation en thérapeutique.

### III-Recrutement des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont très nombreuses dans tous les tissus en contact avec le milieu extérieur dans lesquels elles forment un réseau de **cellules sentinelles**, notamment au sein des épithéliums muqueux (bouche, œsophage, poumon, vagin, utérus, vessie...) et dans la peau. En cas de signal de danger, elles peuvent atteindre rapidement toute zone inflammatoire. Le recrutement des cellules dendritiques est dépendant des chimiokines qui sont produites sur le site inflammatoire par les cellules de la réponse innée ou les cellules de l'épithélium. Ceci peut conduire à une augmentation de 5 à 10 fois du nombre de cellules dendritiques présentes dans un site donné. Les cellules dendritiques immatures expriment un répertoire de récepteurs de chimiokines qui leur permet de répondre à des chimiokines inflammatoires.

Les principales cytokines et chimiokines chimio-attractives pour les cellules dendritiques sont le GM-CSF (**G**ranulocyte-**M**acrophage **C**olony **S**timulating **F**actor) et le MIP-3 $\alpha$  (**M**acrophage **I**nflammatory **P**rotein-3 $\alpha$ ), ou CCL20. Ces deux facteurs sont produits par les tissus inflammatoires (surtout les épithéliums) ou néoplasiques.

De plus, les cellules dendritiques expriment une variété de récepteurs pour des **stimuli chimiotactiques autres que les chimiokines**, tels que les signaux de "danger tissulaire". Ces stimuli sont produits rapidement (quelques minutes) au site inflammatoire et représentent le signal précoce permettant le recrutement des cellules dendritiques ou de leurs précurseurs. Il s'agit de molécules lipidiques bioactives, de composants dérivés des bactéries comme les peptides formylés, des composants du complément comme la fraction C5a, de substances antimicrobiennes comme les défensines. Des signaux sont également délivrés par des cellules engagées dans la voie de mort cellulaire, comme les protéines de choc thermique (HSP *Heat Shock Protein*), libérées par les cellules nécrotiques, les nucléotides intracellulaires ou l'acide urique.

### IV-Reconnaissance et capture de l'antigène

Les cellules dendritiques sentinelles sont dispersées dans la majorité des tissus et se trouvent dans un état **immature**. Dans cet état, elles disposent d'une grande capacité à reconnaître et à capturer les antigènes, mais elles sont de faibles activateurs des lymphocytes T. Les cellules dendritiques immatures capturent les antigènes pour les apprêter dans le but de les présenter aux lymphocytes T. Toutes les sous-populations de cellules dendritiques n'ont pas les mêmes propriétés de capture antigénique. En effet, les pDC possèderaient de plus faibles capacités de

capture d'antigènes que les mDC. Dans de nombreux cas, cette capture d'antigène est associée à l'activation et/ou à la maturation des cellules dendritiques.

#### **IV-1.Reconnaissance des « signaux danger »**

Les cellules dendritiques reconnaissent les microorganismes grâce à des immunorécepteurs pour certains motifs moléculaires conservés communs aux microorganismes, les PAMP. Les récepteurs des PAMP sont les PRR et sont de plusieurs types : les TLR, les CLR et les NLR (voir chapitre 3).

Selon leur type, les **TLR** reconnaissent des lipides ou des acides nucléiques et sont exprimés à la surface cellulaire ou dans des compartiments intracellulaires. L'expression des 10 TLR identifiés dépend du sous-type de cellules dendritiques.

Les récepteurs du groupe des **lectines de type C** (CLR) sont des molécules se fixant sur la partie carbohydrate des glycoprotéines qui jouent un rôle d'ancrage des divers agents pathogènes. Différents sous-types de cellules dendritiques expriment différents CLR : BDCA2 (**Blood DC Antigen 2**) pour les pDC, la langérine/CD207 spécifique des cellules de Langerhans, ou DC-SIGN (**DC-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin**) pour les cellules dendritiques interstitielles.

**Les récepteurs NLR** représentent une famille reconnaissant des composants intracellulaires des microorganismes. Après la reconnaissance des PAMP, les NLR activent des voies de signalisation aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires.

Des produits cellulaires appelés **DAMP** peuvent aussi être reconnus par les cellules dendritiques. Les DAMPs incluent les protéines du choc thermique (HSP), les HMGB1 (**High-Mobility Group Box 1 protein**), la  $\beta$ -défensine et l'acide urique.

Ces différents récepteurs des cellules dendritiques reconnaissent des PAMPs et des DAMPs différents et leur engagement entraîne une cascade spécifique de signalisation aboutissant à un profil particulier d'expression de gènes. Ces récepteurs délivrent des signaux moléculaires distincts engendrant un type différent d'activation des cellules dendritiques et donc une réponse immunitaire adaptée au danger identifié.

#### **IV-2. Capture de l'Ag**

Après un contact microbien ou après stimulation par des cytokines inflammatoires, les cellules dendritiques **capturent les antigènes** ainsi reconnus. Les cellules dendritiques immatures sont capables de capturer et d'apprêter une grande variété de molécules et de microorganismes. Différents mécanismes peuvent être utilisés par les cellules dendritiques pour capturer les

antigènes : l'endocytose, la phagocytose ou la pinocytose. Les antigènes solubles sont captés par micropinocytose ou macropinocytose. Ces mécanismes consistent en la formation de replis membranaires qui s'intègrent dans le cytoplasme sous forme de petites vésicules. La cellule dendritique peut absorber ("boire") l'équivalent de son volume en l'espace d'une heure. Les antigènes solides (ou particulaires) sont captés par endocytose et phagocytose.

Les cellules dendritiques immatures expriment de nombreux récepteurs qui facilitent l'endocytose :

- le **récepteur du mannose** peut se lier à de nombreuses glycoprotéines mannosylées exprimées par de multiples microorganismes (*Candida*, *Pneumocystis*...)
- les récepteurs pour le fragment constant des IgG (**Fc $\gamma$ RI**) ou des IgE (**Fc $\epsilon$ RII** ou **CD23**) permettent de capter des antigènes associés à des immunoglobulines sous forme de complexes immuns
- les récepteurs « **scavengers** » (**éboueurs**) se lient aux lipoprotéines modifiées et permettent leur phagocytose
- les récepteurs de la famille des lectines C ;
- les récepteurs pour les corps apoptotiques
- les récepteurs du complément CR3 et CR4.

Les récepteurs de la famille des lectines C jouent aussi ce rôle.

L'internalisation de l'antigène est un processus propre aux cellules dendritiques immatures qui diminue au cours de leur maturation. Les propriétés d'endocytose, de macropinocytose ou de phagocytose sont perdues lorsque les cellules dendritiques deviennent matures avec notamment une diminution de l'expression des récepteurs spécifiques de l'endocytose et de la phagocytose.

## **V-Maturation des cellules dendritiques**

Une fois l'antigène capturé, plusieurs événements s'enchaînent et se succèdent dans la vie des cellules dendritiques, pour aboutir à leur maturation, à l'apprêtement de l'antigène, et, après migration, à sa présentation aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques peuvent reconnaître l'environnement de différentes façons et plusieurs moyens existent pour leur maturation. Lors du processus d'activation, elles interagissent avec d'autres effecteurs de l'immunité présents au site inflammatoire. L'invasion par les agents pathogènes aboutit à l'activation des cellules effectrices de l'immunité innée (neutrophiles, mastocytes, cellules NK, basophiles). En fonction des interactions cellulaires et du microenvironnement cytokinique créé par ces cellules, les

cellules dendritiques entrent dans un programme spécifique de maturation avec comme résultat final l'induction des différents types de réponses T. Les cellules dendritiques orchestrent donc les différents acteurs de l'immunité et de ce fait font le **lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative**.

Après avoir capturé des antigènes, les cellules dendritiques migrent dans les ganglions lymphatiques pour achever leur maturation car seules les cellules dendritiques matures présentent efficacement les antigènes aux lymphocytes T. La maturation et la migration des cellules dendritiques sont deux processus qui ont lieu le plus souvent simultanément. La migration de cellules dendritiques immatures des tissus périphériques vers les organes lymphoïdes secondaires est possible mais, dans ce cas, elles initient un processus de tolérance. La maturation des cellules dendritiques peut être déclenchée par différents stimuli qui peuvent être :

- des produits bactériens ou viraux détectés par les PPR, notamment les TLR et les NOD
- des cytokines inflammatoires
- des complexes immuns reconnus par les récepteurs Fc
- des molécules de la famille des récepteurs au TNF comme le CD40L
- des signaux de danger induits par la mort cellulaire.

Ce **processus de maturation** comprend plusieurs événements coordonnés : des changements de morphologie, de cytosquelette et de mobilité, la perte de la capacité de phagocytose/endocytose et de sécrétion des chimiokines, la surexpression des molécules de costimulation et d'adhérence, la translocation des complexes peptide-CMH à la surface de la cellule, la sécrétion de cytokines qui polarisent les effecteurs immunitaires.

Les **cellules dendritiques immatures** ont pour fonction la **capture** de l'antigène. Elles ont une activité de phagocytose et de pinocytose très intense, mais une capacité de présentation très faible. Leur surface comporte peu de molécules de CMH et de costimulation.

Les **cellules dendritiques matures** sont dévolues à la **présentation** de l'antigène. Les cellules dendritiques deviennent matures après avoir reçu un « signal de danger » le plus souvent issu de la réponse innée (sécrétion de cytokines, activation directe par les TLR...). Les cellules dendritiques matures ont des propriétés de phagocytose diminuées. Par contre elles ont une capacité de présentation très forte. Elles expriment à leur surface de grandes quantités de molécules de CMH et des molécules de costimulation (CD80, CD86, CD40).

## **VI-Migration des cellules dendritiques**

Les agents pathogènes envahissent les tissus périphériques alors que les lymphocytes sont concentrés dans les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules dendritiques, grâce à leur propriété de migration au cours de la maturation, font le lien entre la périphérie et les organes lymphoïdes secondaires. La bonne coordination entre la maturation et la migration des cellules dendritiques est une étape clé dans la sensibilisation des lymphocytes. L'activation des cellules dendritiques est suivie d'un changement radical dans le répertoire des récepteurs de chimiokines qu'elles expriment, et ce changement permet leur migration de la périphérie vers les ganglions lymphatiques de drainage. En effet, la maturation est associée à la diminution d'expression des récepteurs de chimiokines inflammatoires et à l'expression *de novo* de CCR7. Ce récepteur reconnaît deux chimiokines, CCL19 et CCL21, qui sont sécrétées dans les zones riches en lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaires. Les cellules dendritiques quittent ainsi les tissus inflammatoires et entrent dans la circulation lymphatique qui les conduit vers les ganglions lymphatiques de drainage. CCR7 est le récepteur principal qui oriente la mobilisation des cellules dendritiques vers les compartiments riches en lymphocytes T des ganglions.

## **VII-Activation des lymphocytes par les cellules dendritiques (Figure 8)**

Les cellules dendritiques matures ont donc toutes les propriétés pour stimuler efficacement les lymphocytes T. Après avoir capturé et apprêté les antigènes, elles migrent dans les régions riches en lymphocytes et expriment en grande quantité à leur surface des complexes peptide-CMH ainsi que des molécules de costimulation. Elles peuvent alors délivrer aux lymphocytes T les signaux d'activation, de prolifération et de différenciation qui leur sont nécessaires. L'interaction cellule dendritique-lymphocyte implique un dialogue dans les deux sens qui fait intervenir la reconnaissance du peptide par le récepteur T (TCR) associé au complexe CD3, les molécules du CMH, les molécules de costimulation et les molécules d'adhésion (voir le chapitre 12). Les cellules dendritiques interviennent dans ce dialogue comme activateurs mais aussi comme régulateurs de la réponse immunitaire car elles polarisent les lymphocytes T en les orientant vers la voie de différenciation la plus adaptée à l'agression. Une interaction avec des cellules dendritiques matures est nécessaire pour une survie à long terme des lymphocytes T et leur différenciation en cellules mémoire.

## **A retenir**

- Les cellules dendritiques dérivent d'un progéniteur hématopoïétique
- Il existe des cellules dendritiques myéloïdes et des cellules dendritiques plasmacytoïdes
- Les cellules dendritiques forment un réseau de cellules sentinelles
- Les cellules dendritiques immatures des tissus captent les antigènes
- Les cellules dendritiques ayant capté des antigènes migrent dans les ganglions pour achever leur maturation
- Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles aux lymphocytes T.
- Les cellules dendritiques sont les seules à pouvoir activer des lymphocytes T naïfs.

Figure 8. Maturation des cellules dendritiques immatures (en haut) qui se différencient en cellules dendritiques matures (en bas) tout en migrant vers les organes lymphoïdes secondaires, en réponse aux signaux de danger, afin de présenter les antigènes aux lymphocytes T.

