



– CARABINS DE BORDEAUX –

MEDECINE-2A_DFGSM2 – 2021/2022

Enseignant : Guillaume MARTINROCHE

Date :16/02/2022

Ronéistes :

Horaire : 14h - 15h

- COLIN Camille (camille.colin.1@etu.u-bordeaux.fr)
- GARCIA Louis (louis.garcia.3@etu.u-bordeaux.fr)

UE : IMMUNOLOGIE — MODULE 2 : Mécanisme effecteurs de l'immunité innée et adaptative.

Cytotoxicité à médiation cellulaire et Natural Killer

Table des matières

I. Introduction.....	2
II. Les lymphocytes T CD8+.....	2
A- Qu'est ce qu'un lymphocyte T CD8 ?.....	2
B- La réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8+.....	2
C- Les mécanisme d'action de la destruction par les LTCD8+.....	3
1. La voie Perforine/Granzyme.....	3
2. La voie Fas/Fas ligand.....	4
3. Les autres voies.....	4
III. Les lymphocytes NK.....	5
A/ Qu'est ce qu'un lymphocyte Natural Killer ?.....	5
B/ Les fonctions du lymphocyte Natural Killer.....	6
C/ L'activation du lymphocyte Natural Killer.....	6
D/ Les récepteurs présents sur le lymphocyte NK.....	8
IV. Implication en pathologie.....	8
V. A retenir.....	10

I. Introduction

Le but de ce cours est de parler de la cytotoxicité à médiation cellulaire, *suite au cours du lymphocyte T et TCR*, notamment les applications des fonctions effectrices des cellules. Les virus ont évolué avec les mammifères notamment les homo sapiens. Cela est dû à leur capacité de se lier aux différentes cellules du corps humain, de s'intégrer dans les cellules, d'utiliser la machinerie cellulaire pour mettre à profit l'ADN et donc se multiplier afin de se disséminer. C'est pourquoi les virus ne peuvent pas être détruits sauf par les cellules phagocytaires, c'est-à-dire d'activité macrophagique. Si le virus circule dans le cytosol de ces mêmes cellules, la cellule ne pourra pas se défendre, et le seul moyen pour le système immunitaire d'être actif sera de tuer la cellule. Les cellules développées par le système immunitaire pour y parvenir sont les Lymphocytes T CD8 et les Natural Killers.

Au niveau de l'immunité adaptative, on aura les lymphocytes T CD8+ (via un apprentissage de reconnaissance dont la mise en place est assez longue) et dans l'immunité innée on aura les lymphocytes NK (même origine, fonctions un peu similaires, et qui sont là pour agir plus rapidement).

II. Les lymphocytes T CD8+

A- Qu'est ce qu'un lymphocyte T CD8 ?

Il est caractérisé par une molécule qui possède le complexe CD3/TCR et un marqueur : l'hétérodimère CD8 $\alpha\beta$. C'est une cellule qui est **CD3+**, **CD8+** mais **CD4-** dans la circulation générale. Il appartient à l'immunité adaptative de par son TCR. Via ce TCR il reconnaît un antigène peptidique qui aura été présenté par une cellule porteuse d'un CHM de classe I. Ce lymphocyte a des implications antivirales, antitumorales, mais il intervient également dans certaines maladies auto-immunes, le rejet des allogreffes, et les réactions GVH (graft versus host disease).

B- La réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8+

Notre LT CD8+ naïf est issu du thymus, arrive (de façon naïve) au sein d'un organe lymphoïde secondaire et subit un processus d'activation (acquisition d'une activité cytotoxique) et de maturation via la présentation d'antigènes.

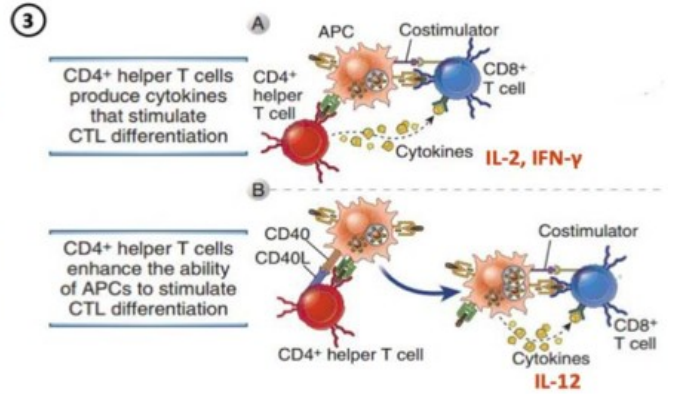
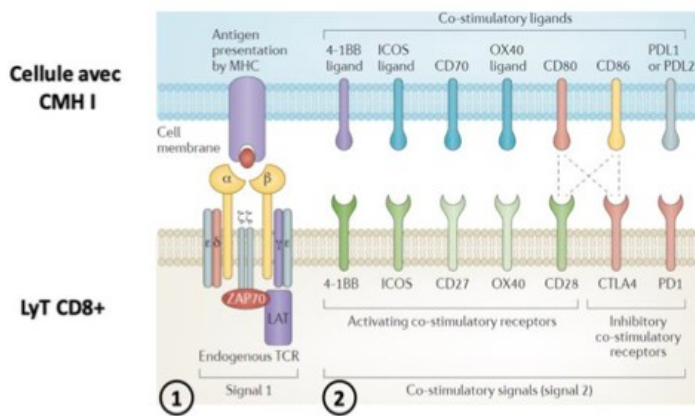
Cellule précurseur, il devient une cellule effectrice : il passe d'un lymphocyte **naïf** (inefficace, immature soit pas encore cytotoxique et qui ne prolifère pas) à T CD8 **effecteur** (qui lui est donc cytotoxique).

Comment ce LT devient actif ? (C'est finalement comme dans le cours précédent avec les T CD4).

On a besoin de 3 signaux pour être activé :

- Signal 1 : Rencontre en périphérie d'une cellule infectée, anormale qui contient un peptide présenté par le CMH de classe I. Reconnaissance par le TCR.
- Signal 2 : Intervention de molécules de co-stimulation.
- Signal 3: Environnement cytokinique souvent médié grâce à l'aide de LT CD4+ helper,

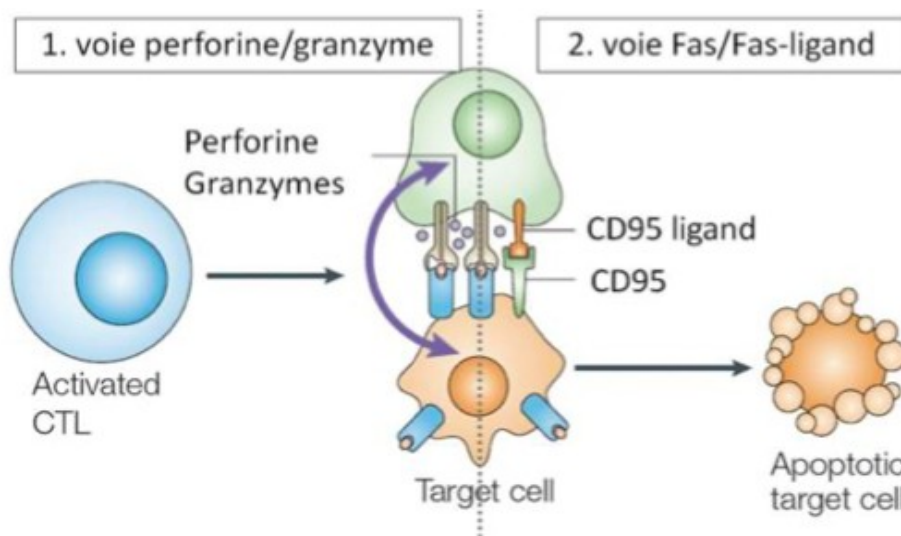
notamment les Th1 (ils produisent l'Interleukine 2 et l'Interféron gamma) qui donnent un signal de renfort à la prolifération des lymphocytes CD4 et des CD8. De manière un peu indirecte, la cellule peut produire des cytokines Interleukine 12 pour cette différenciation et multiplication.



Dans la circulation, on va donc migrer dans le tissu infecté, permettant d'exercer les fonctions effectrices de destruction.

C- Les mécanisme d'action de la destruction par les LTCD8+

Les grands mécanismes à retenir la voie **Perforine/granzyme** et la voie **Fas/Fas-ligand** (auquel nous y ajouterons deux autres mécanismes).



1. La voie Perforine/Granzyme

Grâce à la liaison LT CD8/cellule présentatrice de CMH I (toutes les cellules nucléées de l'organisme), on a un **relargage de Perforine** (perforation de la cellule) puis une action de la **Granzyme qui active la voie des caspases** dans l'ordre 10,8,7,6 ; avec enfin une **induction de l'apoptose** = mort cellulaire.

Nous avons 4 étapes :

- 1/ Reconnaissance de l'antigène avec formation de synapse immunologique : reconnaissance antigène/récepteur et de toutes les molécules d'adhésion.
- 2/ Exocytose des granules cytotoxiques à l'état inerte par une attaque membranaire.
- 3/ (Action de la Perforine et Granzyme). Détachement du lymphocyte par la cellule cible.
- 4/ Activation de la voie de caspase avec une mort de la cellule cible par apoptose.

Ces granules cytotoxiques sont présentes partout, mais sont liées aux microtubules. En fonction des rencontres avec la cellule cible et ainsi de la synapse immunologique, on a un réarrangement de ces microtubules qui va faire que les granules cytotoxiques vont se diriger vers le point de contact (= la synapse immunologique) avant d'être déversées et d'induire l'apoptose.

> Dans le cas d'une infection chronique, d'une lésion qui persiste, que se passe-t-il (le cas d'une tumeur par exemple) ?

Le lymphocyte T CD8+ a utilisé toutes ses granules, il se met à exprimer un **récepteur inhibiteur de type PD1**. C'est la notion de **LT CD8+ exhausted** (fatigué) : Comme ils n'ont plus de granules, ça ne sert à rien de se fixer, mais s'il y a fixation, ils vont exprimer les marqueurs de co-stimulation PD1 (qui reconnaît la cellule cible). Cela permet que la cellule se détache plus rapidement pour qu'un autre LT ayant encore des granules puisse prendre sa place et agir sur la cellule infectée.

2. La voie Fas/Fas ligand

Dans le cas d'un excès en surface, par exemple fas/ligand avec une expression en face de fas, l'interaction des deux parties aboutira à l'apoptose de la cellule.

(Ce passage n'étant pas très clair, voici un extrait issu de la ronéo de l'année dernière pour mieux comprendre cette voie : « C'est lorsque les lymphocytes n'ont plus de granules qu'interviennent leurs autres voies qui sont liées à des marqueurs de surfaces qui sont dits tueurs directs. C'est la voie Fas/Fas-ligand (voie d'induction de mort directe) : une cellule infectée exprimant à sa surface Fas peut reconnaître sur le lymphocyte T Fas-ligand. La reconnaissance de ces deux molécules a pour conséquence, de manière directement liée à Fas, l'activation de la voie des caspases à l'intérieur de la cellule de la même façon que décrite précédemment. On n'a pas besoin de l'intervention des granules cytotoxiques ici. »)

3. Les autres voies

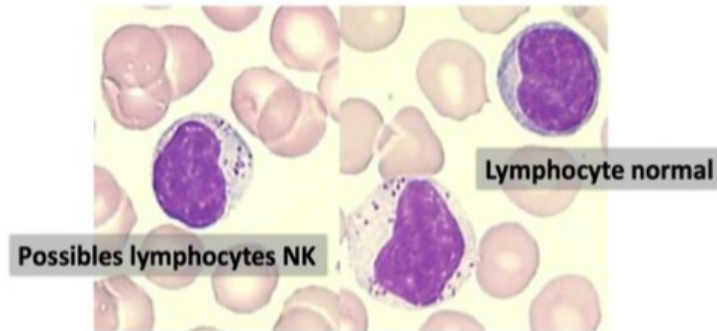
Il y a d'autres voies découvertes récemment qui sont un peu plus à la marge, car **Fas/Fas-ligand est vraiment la plus efficace en termes d'apoptose** :

- La voie TRAIL (TNF-alpha-Related-Apoptosis-Inducing Ligand) : TRAIL est exprimé par le lymphocyte T et induit la voie des caspases → apoptose.
- La voie de la production de TNF α qui a une action par lui même.

III. Les lymphocytes NK

A/ Qu'est ce qu'un lymphocyte Natural Killer ?

Cellule de l'immunité innée, ce LT NK a une morphologie de grand lymphocyte granuleux avec un cytoplasme riche en granules lytiques. Il est en première ligne, il est à action rapide, c'est à dire **non spécifique d'un antigène**. En revanche, il n'a **pas de mémoire** immunologique. Sa localisation

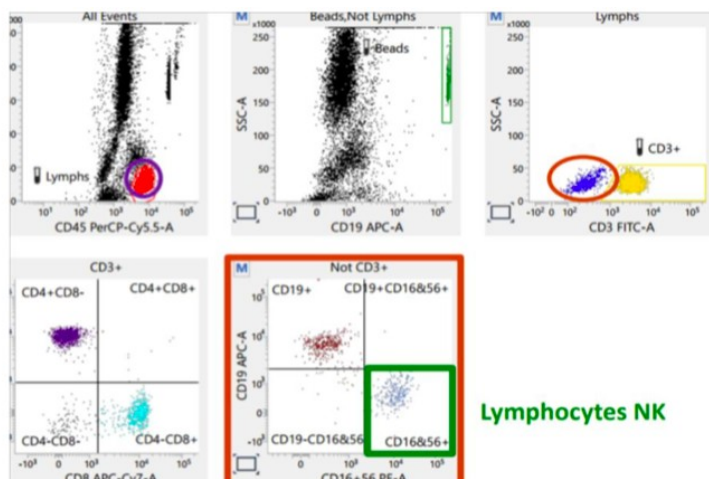


est dans le sang : 5 à 15% et également dans les organes lymphoïdes et dans certains tissus, le foie et les poumons. Ce sont des sentinelles, ils doivent être présents en cas d'infection.

Dans les laboratoires, le seul moyen de le mettre en évidence est l'immunophénotypage par la cytométrie en flux.

Étapes de la cytométrie en flux pour les isoler :

- On cible nos LT sur le CD45 (*image 1*)
- On divise nos cellules en CD3+ et CD3- : NK est CD3- (car ce n'est pas un LT), il est donc sur la gauche du graphique (*image 3*)
- On applique deux marqueurs spécifiques des B et NK : CD56 (caractérise les NK) et CD19 (caractérise les B) (*image 5*)
- Les NK se caractérisent par CD16 (récepteur FC gamma) et CD56 (récepteur de surface)



→ D'où vient le lymphocyte NK ? A-t-il besoin de passer par le thymus ?

Il a une **origine hématopoïétique**, c'est le progéniteur commun lymphoïde qui donne le NK sans passage par le thymus pour son éducation, elle se fera au niveau médullaire.

B/ Les fonctions du lymphocyte Natural Killer

On retrouve deux actions :

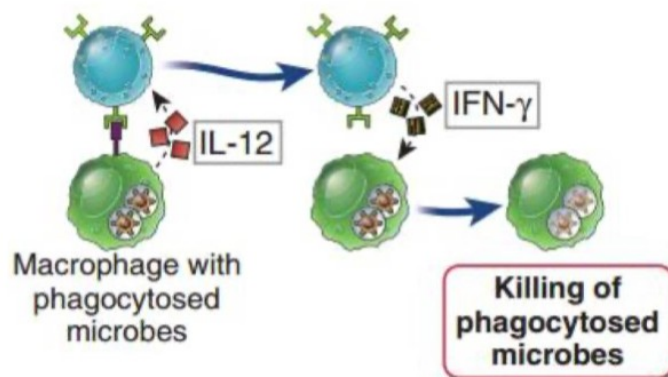
- **Action cytotoxique** : Cellule sentinelle, elle circule pour éliminer les cellules anormales (cellules infectées par des virus ou bien de type cancéreuses, tumorales...)

- Directe : via la dégranulation des médiateurs pré-formés obtenus de manière inée (pas besoin d'activation initiale comme les lymphocytes T CD8) avec la granzyme + perforine, via les voies de récepteurs de mort cellulaire de LT, et la sécrétion de TNF alpha.

- Indirecte : C'est une cytotoxicité à médiation cellulaire qui dépend des Ac : appelée ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity). Cela est permis car il possède en surface le CD16 = FC γ RIII. Les IgG se fixent sur une cellule infectée et seront reconnus par leurs fragments FC. Cet IgG est l'intermédiaire entre NK et la cellule infectée. Il faut au moins deux Ac pour l'activer et induire l'apoptose de la cellule par la sécrétion des granules.

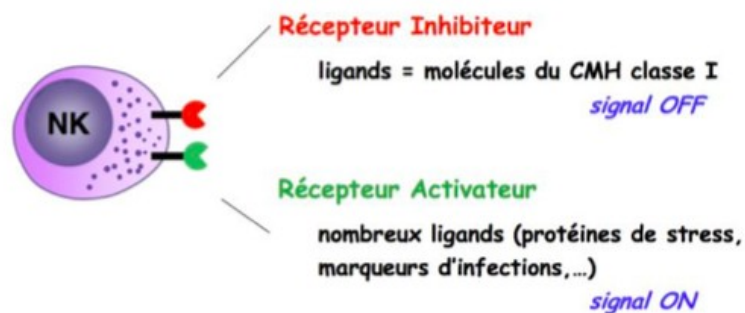
- **Action immunomodulatrice** :

NK n'a pas d'action directe sur la cellule ; c'est cette cellule, dans un environnement macrophagique, qui sécrète de l'Interleukine 12. Ce qui déclenche la sécrétion de l'interféron γ , par le NK, qui permet d'aider les macrophages. Il y a fusion des vacuoles lysosomales de ces derniers pour détruire le virus à l'intérieur de la cellule. **On a une lyse des agents infectieux au sein de la cellule sans lyse de la cellule.**



C/ L'activation du lymphocyte Natural Killer

A leur surface, les lymphocytes NK ont plusieurs types de récepteurs : certains sont inhibiteurs et d'autres sont activateurs.



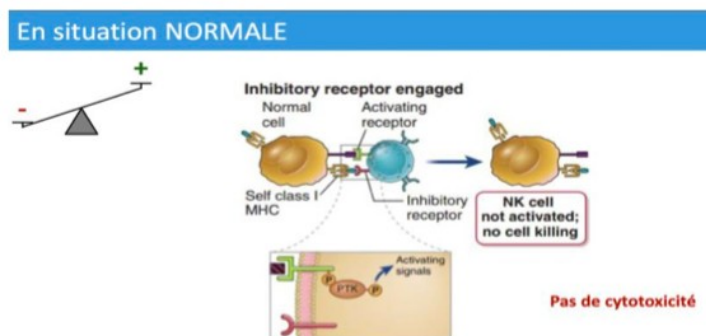
- **Les récepteurs inhibiteurs reconnaissent le CMH classe 1** c'est à dire « le soi ». Si le NK ne reconnaît que « le soi » alors c'est comme un signal off.

- **Les récepteurs activateurs reconnaissent des molécules dites de détresse** (protéines de stress, marqueurs d'infections).

→ C'est la **somme finale** des signaux sur les récepteurs activateurs et inhibiteurs transmis par à la cellule qui vont réguler l'activation de la cellule NK. Ainsi un NK qui se retrouve face à une cellule, pondère les signaux qu'il rencontre pour voir si il a besoin ou non de s'activer.

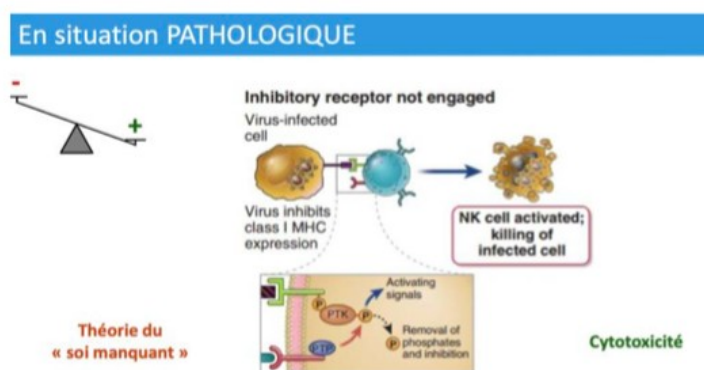
En face d'une cellule normale, on retrouve un fort taux de CMH I, et très peu de signaux activateurs. Les phosphatases sont activées, il n'y a pas de phosphorylation.

Le NK va donc se détacher et partir : il n'y aura pas de cytotoxicité.



En face d'une cellule pathologique, on voit un déséquilibre des récepteurs en faveur des récepteurs activateurs. C'est là qu'intervient la **théorie du « soi manquant »**, c'est-à-dire que l'on considère que lorsque l'on a une infection, on a une baisse d'expression des CMH de type 1 par rapport aux autres. L'expression peut rester la même, mais elle sera moindre par rapport aux signaux activateurs beaucoup plus nombreux. Cela conduit à une prédominance de signaux activateurs. Les phosphatases sont retirées, il y a phosphorylation.

Le NK déclenche sa cytotoxicité.



Pour revenir sur cette baisse d'expression du CMH1, qui peut faire intervenir la **théorie du soi-manquant** on a cette baisse d'expression dans plusieurs situations :

→ dans les infections virales ; dans les tumeurs ; en situation d'allogreffe ; sur le placenta

D/ Les récepteurs présents sur le lymphocyte NK

On a deux types de récepteurs :

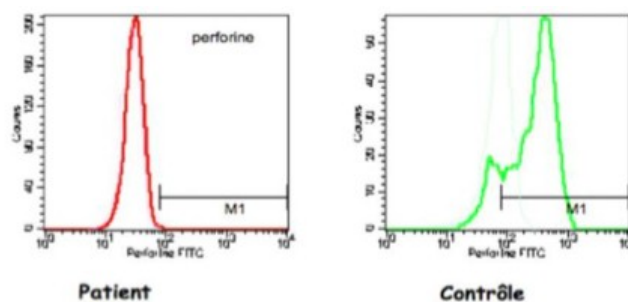
- Des récepteurs de **type lectine** qui peuvent reconnaître plutôt des ligands de type sucre.
- Des récepteurs de **type immunoglobuline** : ils ont des domaines de 110 acides aminés (présenté dans le cours sur lymphocyte B).

Pour les **récepteurs activateurs** on retrouve des phosphorylations avec des motifs **ITAM** alors que pour les **récepteurs inhibiteurs** ce sont les motifs **ITIM** avec des phosphatases.

IV. Implication en pathologie

C'est essentiellement la **lymphohistiocytose hémophagocitaire héréditaire** : c'est un état hyperinflammatoire qui fait suite à la dérégulation de la réponse immunitaire cytotoxique. Sur un myélogramme, on voit cette maladie génétique comme de gros amas de cellules regroupées. Finalement, on a une accumulation de ces cellules en trop. On retrouve divers signes cliniques notamment neurologiques qui peuvent être assez graves.

Ensuite on peut avoir l'exploration d'un **déficit en perforine** (= pas de réponse des NK et des LT CD8) par cytométrie en flux. C'est très délétère. On regarde, par comparaison, si on a la perforine : le patient n'a pas le pic lié à la perforine présent sur le contrôle s'il est atteint de la maladie.



Notion de CAR-NK cells :

Les applications sont limitées actuellement, mais on a une notion de CAR-NK cells : ce sont des lymphocytes NK qui sont génétiquement modifiés pour leur faire exprimer un fragment immunoglobuline récepteur de surface qui reconnaît certaines tumeurs, ou également pour des maladies auto-immunes. Il n'y en a pas encore sur le marché.

QCM

Les LT CD8+ effecteurs :

- A. Leur fonction majeure est de tuer les cellules cibles
- B. Leur activité cytotoxique nécessite des molécules de costimulation
- C. Leur activité cytotoxique est déclenchée par les cytokines
- D. Ils produisent des cytokines comme l'interféron gamma
- E. Ils jouent un rôle majeur dans les réponses antivirales

Réponse : ADE

B

Les lymphocytes exprimant à leur surface les récepteurs CD3 et CD8

- A. Sont des lymphocytes NK
- B. Sont produits par le thymus
- C. Reconnaittent uniquement les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigène
- D. Peuvent synthétiser des immunoglobulines sous forme sécrétée
- E. Peuvent synthétiser de l'interféron gamma après activation

Réponse : BE

B : **VRAI** (mais il confirme que c'est ambigu, car fabrication moelle osseuse et maturation thymus, il y fera attention)

QCM

La voie perforine/granzyme

- A. C'est une voie de cytotoxicité directe
- B. C'est une cytotoxicité opérée par les LT CD8+ et les LT NK
- C. Des molécules d'adhésion interviennent pour former une synapse immunologique
- D. Il y'a un réarrangement microtubulaire de la cellule cytotoxique afin d'exocytter les granules cytolytiques
- E. La cellule cible meurt par apoptose

Réponse : ABCDE

Le phénomène de cytotoxicité à médiation cellulaire :

- A. Peut directement faire intervenir un lymphocyte B sécréteur d'IgG
- B. Nécessite un contact entre cellule cible et lymphocyte effecteurs
- C. Peut passer par la sécrétion de granzyme et perforine dans l'espace intercellulaire
- D. Aboutit à l'apoptose de la cellule cible
- E. Peut être effectué par des cellules endothéliales activées par l'interféron gamma

Réponse : BCD

QCM

L'activation des NK :

- A. Est déterminés par la balance entre récepteurs inhibiteurs et activateurs
- B. Est contrôlée par le récepteur inhibiteur CTLA-4
- C. Nécessite la reconnaissance d'un antigène
- D. Est inhibée par la reconnaissance des molécules du CMH 1 du soi
- E. Nécessite des molécules de co-stimulation

Réponse : AD

Quelle est la proposition exacte sur le lymphocyte NK ?

- A. Il nécessite l'interaction de son CD3 avec son ligand pour se différencier
- B. Il exerce un rôle de sentinelle
- C. Son rôle est d'éliminer rapidement toutes les cellules qu'il rencontre
- D. L'action cytotoxique est déclenchée par la reconnaissance de molécules du CMH 1
- E. Il présente une mémoire immunologique

Réponse : B

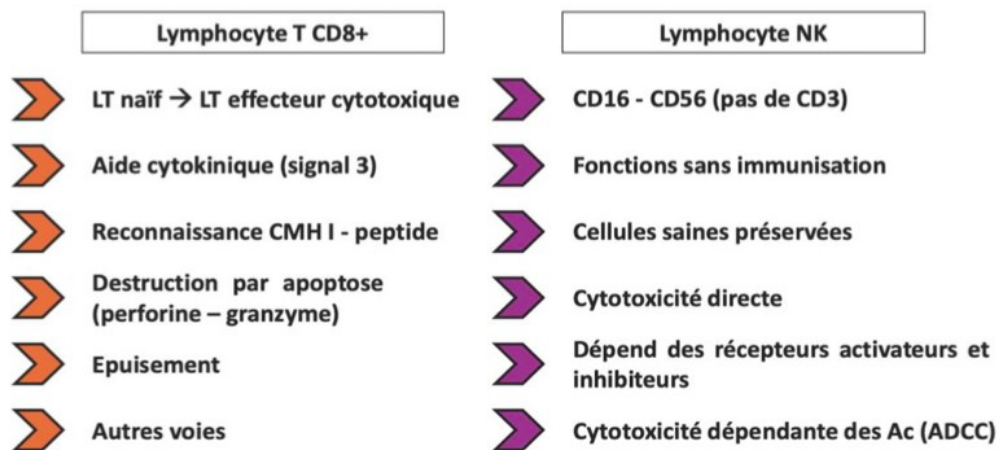
V. A retenir

Pour les réponses cytotoxiques cellulaires, on a 2 types cellulaires qui sont le lymphocyte NK et le lymphocyte T CD8. On a des différences puisque le lymphocyte T, c'est l'immunité adaptative, et le lymphocyte NK, c'est l'immunité innée. Le lymphocyte T CD8+ naïf va, après activation, par reconnaissance de son antigène spécifique, devenir un lymphocyte T effecteur cytotoxique (dit parfois CTL). Celui-ci s'active à l'aide cytokinique, qui est le signal 3, soit directement par les TCD4 + helper qui vont sécréter de l'interleukine 2 et de l'interféron γ , soit de manière indirecte par l'interleukine 12 par les macrophages (très utile en cas d'infection virale).

Ensuite, on a la destruction par apoptose avec la perforine qui fait de petits pores et les granzymes qui entrent et induisent l'apoptose par l'activation des caspases. On a la notion d'épuisement (= TCD8 exhausted). On a d'autres voies qui sont dues à des récepteurs d'activation de mort directe.

Pour le lymphocyte NK, on a 2 récepteurs de surface qui sont majeurs : le CD16 et le CD56 (on n'a pas de CD3 c'est ce qui le différencie du lymphocyte T). On a une fonction sans immunisation au préalable, les cellules saines sont préservées. On a une cytotoxicité directe qui est fonction de la balance des récepteurs qui sont activateurs ou inhibiteurs et également, on a une cytotoxicité indirecte qui est la cytotoxicité dépendante des anticorps. Ces deux cellules ont en commun la libération des granules cytotoxiques par voie perforine/granzyme, l'activation par Fas/Fas-ligand, TRAIL également.

En conclusion, ces lymphocytes quelles que soient leurs issues, jouent un rôle majeur dans les défenses antivirales et antitumorales surtout.



ANNALES & CORRECTION

ANNÉE 2021

QCM40 : Concernant la voie Fas/Fas-ligand (cocher les réponses exactes) :

- A. C'est une voie passant par la formation d'une synapse immunologique
- B. La cellule ciblée exprime Fas-ligand
- C. C'est une voie impliquée dans l'immunité innée et l'immunité adaptative
- D. Son activation induit in fine la voie des caspases de la cellule cible
- E. C'est une voie de cytotoxicité indirecte

ANNÉE 2020

QCM12. Concernant le lymphocyte NK cocher la ou les réponses exactes :

- A. L'action cytotoxique est déclenchée par la reconnaissance de molécules du CMH I
- B. Son récepteur FcγRIII (CD16) participe à la cytotoxique dépendante des anticorps (ADCC)
- C. Il nécessite l'interaction de son CD3 avec son ligand pour se différencier
- D. Son rôle est d'éliminer rapidement toutes les cellules qu'il rencontre
- E. Il est doué de fonction de cytotoxicité sans nécessairement de sécrétion de facteurs cytolytiques

QCM37. Concernant la voie perforine/granzyme et sa mise en place cocher la ou les réponses exactes :

- A. La cellule cible meurt par apoptose
- B. Il y a un réarrangement microglobulaire de la cellule cytotoxique afin de permettre l'endocytose des granules cytolytiques
- C. c'est une cytotoxicité opérée par les LB et NK
- D. C'est une voie de cytotoxicité directe
- E. des molécules d'adhésion interviennent pour former une synapse immunologique

ANNÉE 2019

(Mai) QCM16. Les lymphocytes NK (cocher les réponses exactes) :

- A. nécessitent l'interaction de leur CD3 avec son ligand pour se différencier
- B. activent le phénomène d'apoptose chez la cellule cible pour accomplir leur fonction cytotoxique
- C. Tne peuvent tuer leurs cellules cibles que si celles-ci ont fixé des anticorps spécifiques de molécules membranaires qu'elles expriment
- D. n'ont pas de récepteur spécifique à l'antigène
- E. nterviennent dans l'immunité anti-virale

(Mai) QCM23. A propos de la lymphopoïèse primaire chez l'homme (cocher les réponses exactes) :

- A. Elle s'effectue dans la moelle hématopoïétique pour la lignée B lymphocytaire.
- B. Ile s'effectue dans le thymus pour la lignée T lymphocytaire
- C. Elle s'effectue dans la rate pour la lignée NK
- D. Elle est indépendante du complexe majeur d'histocompatibilité
- E. Elle est indépendante de la présentation d'antigène étranger.

(Juin)QCM15.L'activation des lymphocytes NK (cocher les réponses exactes) :

- A. n'est pas possible dans l'environnement placentaire semi-allogénique
- B. est liée au non-engagement des récepteurs inhibiteurs KIR par la cellule cible
- C. est possible face à une cellule qui n'exprimerait pas de HLA de classe I
- D. ne peut pas s'accomplir lors des mutations du gène RAG
- E. est possible car de très nombreuses cellules expriment des ligands activateurs

ANNÉE 2018

(Mai) QCM16. Les lymphocytes NK (cocher les réponses exactes) :

- A. nécessitent l'interaction de leur CD3 avec son ligand pour se différencier
- B. activent le phénomène d'apoptose chez la cellule cible pour accomplir leur fonction cytotoxique
- C. ne peuvent tuer leurs cellules cibles que si celles-ci ont fixé des anticorps spécifiques de molécules membranaires qu'elles expriment
- D. n'ont pas de récepteur spécifique à l'antigène
- E. interviennent dans l'immunité anti-virale NON

QCM34. Quelles sont les réponses exactes concernant la fonction cytotoxique lymphocytaire T ?

- A. elle est pour le lymphocyte T CD8+ naïf du sang périphérique le résultat de l'activation dépendante de l'antigène
- B. elle existe chez le lymphocyte T naïf CD4+
- C. elle se manifeste notamment par la production de granzymes et de Fas ligand
- D. elle permet la destruction de cellules infectées par les virus
- E. elle partage les mêmes mécanismes effecteurs que pour les lymphocytes NK

ANNÉE 2017

(Mai) QCM32. A propos des mécanismes d'action des lymphocytes T CD8+, indiquez les réponses vraies:

- A. les lymphocytes T CD8+ peuvent agir notamment via la libération de granules cytoplasmiques contenant de la perforine et des granzymes, mécanisme également utilisé par les lymphocytes NK.
- B. les lymphocytes T CD8+ sont capables de sécréter différentes cytokines et chimiokines ce qui leur confère entre autre un rôle immunomodulateur.
- C. les granzymes sont capables de provoquer la mort d'une cellule cible via un mécanisme d'apoptose.
- D. les lymphocytes T CD8+ exercent aussi leur cytotoxicité via le phénomène de

cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).

- E. l'interaction entre Fas ligand sur le lymphocyte T CD8+ et Fas sur la cellule cible provoque la libération des granules cytoplasmiques.

(Mai) QCM33. A propos des lymphocytes NK (cochez la(les) réponse(s) exacte(s)) :

- A. ils reconnaissent leur cible via une interaction entre leur TCR et le complexe peptide/CMHI porté par la cellule cible.
- B. Ils ont des récepteurs activateurs capables de reconnaître à la surface des cellules cibles des molécules de « détresse ».
- C. ils ont des récepteurs inhibiteurs qui reconnaissent à la surface des cellules cibles les molécules HLA de classe II.
- D. ils intègrent l'ensemble des signaux activateurs et inhibiteurs transmis par leurs récepteurs suite à leur interaction avec une cellule cible et la résultante de ces signaux déterminera s'ils s'activent ou pas.
- E. les lymphocytes NK circulants expriment le CD16 leur permettant d'agir via le mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).

(Juin) QCM21. Les lymphocytes NK :

- A. sont spécifiques d'un antigène donné
- B. peuvent agir via le phénomène de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) grâce à l'expression à leur surface du CD16
- C. possèdent des récepteurs activateurs et inhibiteurs capables de moduler leur activité cytotoxique
- D. subissent un processus d'éducation dans la rate avant de pouvoir être fonctionnels
- E. ont une action rapide et font ainsi partie de la première ligne de défense anti-virale

ANNÉE 2016

(Mai) QCM10. Le co-récepteur CD8 :

- A. Est une protéine dimérique.
- B. A pour ligand la portion conservée des molécules HLA de classe I.
- C. A pour ligand le bord externe du sillon des molécules HLA de classe I.
- D. Caractérise les lymphocytes T cytotoxiques.
- E. Est indispensable à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

(Mai) QCM21. Les lymphocytes T cytotoxiques :

- A. exercent une cytotoxicité non spécifique d'un antigène donné.
- B. sont impliqués dans les réponses antivirales et anti-tumorales.
- C. expriment les molécules CD3 et CD4.
- D. agissent via la libération de granules cytoplasmiques contenant de la perforine et des granzymes.
- E. n'agissent pas via des mécanismes d'apoptose.

(mai)QCM22 .A propos des lymphocytes NK :

- A. ceux sont des lymphocytes T cytotoxiques.
- B. ils peuvent agir notamment via la libération de granules cytoplasmiques contenant de la perforine et des granzymes ou via le phénomène d'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps).
- C. possèdent des récepteurs activateurs qui reconnaissent à la surface des cellules cibles les molécules HLA de classe I.
- D. ils peuvent agir via des mécanismes d'apoptose.
- E. l'acquisition de leurs mécanismes de cytotoxicité nécessite leur différenciation du stade lymphocyte naïf au stade lymphocyte effecteur qui se fait notamment via leur coopération avec une cellule présentatrice d'antigène.

(Juin) QCM24. Noter les réponses exactes à propos des lymphocytes T cytotoxiques

- A. Ils existent préalablement à toute immunisation
- B. Ts portent le marqueur CD8
- C. TILs sont capables de lyser successivement plusieurs cellules cibles
- D. Ils ont un répertoire restreint aux molécules HLA de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité
- E. Ils deviennent cytotoxiques après activation

ANNÉE 2015

(Janvier)QCM26. La fonction cytotoxique lymphocytaire T

- A. est le résultat de l'activation du lymphocyte T CD8+,
- B. n'existe pas chez le lymphocyte T naïf CD4+,
- C. se manifeste par la production de granzymes et de Fas ligand,
- D. permet la destruction de cellules infectées par les virus,
- E. s'exerce par les mêmes mécanismes, pour les lymphocytes NK.

(Juin)QCM4. Les lymphocytes T cytotoxiques :

- A.- sont des lymphocytes NK,
- B. des lymphocytes qui expriment la molécule CD8,
- C. utilisent pour cette fonction, la perforine et un granzyme,
- D. préconnaissent des peptides exclusivement présentés dans les HLA de classe II,
- E. sont absents chez un patient qui présente une absence congénitale de RAG-1.

2021	2020	Mai 2019	Juin 2019	2018	Mai 2017
QCM40. BD A : Faux, c'est la voie perforine/granzyme	QCM12 BE A. C'est la somme finale des signaux des récepteurs activateurs et inhibiteurs transmis par les récepteurs sur la cellule et qui vont réguler l'activation de la cellule NK	QCM16 BDE	QCM15 (A)BCE	QCM16 BCDE	QCM32. ABC
	QCM37 ADE	QCM23 ABE		QCM34 B(C)E	QCM 33 BDE C : HLA type I du "soi" Du coup sans ce signal, on a une levée d'inhibition qui va permettre l'activation du NK = théorie du \"soi manquant\".
Juin 2017	Mai 2016	Mai 2016	Juin 2016	Janvier 2015	Juin 2015
QCM15 (A)BCE	QCM10 ABDE	QCM22 BD	QCM24 BCE	QCM26 ABCDE	QCM4 BCE
	QCM21 BD				