



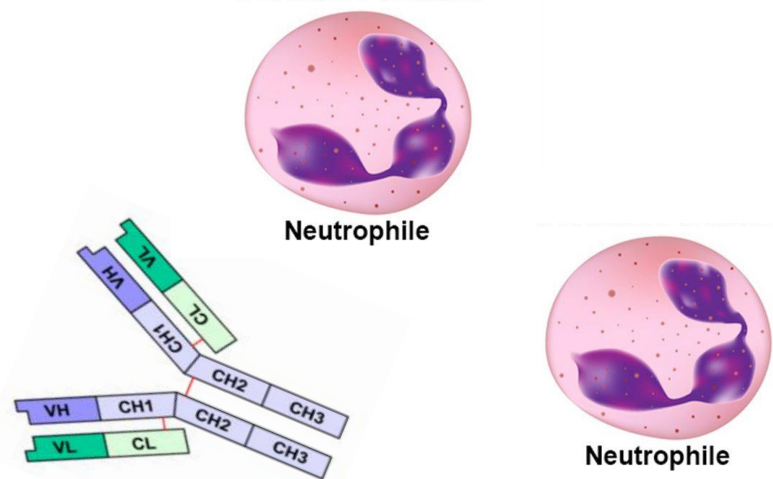
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Univ Batna 2
Cours d'immunophysiopathologie
Master 1 Biochimie Appliquée
Préparé par Dr. Nadia DEKDOUK

IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

III. IMMUNITÉ ANTI-PARASITAIRE ET ANTIFONGIQUE



I- IMMUNITE ANTIPARASITAIRE

1 - Parasite et parasitisme

1-1-paratisme

Le parasitisme est un contact particulier entre deux êtres vivants , le parasite et son hôte.

1-2- Le parasite

est ainsi défini comme un être vivant animal ou champignon (règne des Fungi) qui pendant une partie ou la totalité de son existence vit aux dépens d'autres êtres vivants (hôtes).

Morphologiquement : la taille d'un parasite peut dépasser 10 mètres (Taenia) et rester de l'ordre du micromètre (microsporidies, leishmanies).

Leur recherche peut être assurée par un examen à l'oeil nu (Taenia), la microscopie optique classique (plasmodies) voir électronique (microsporidies).

1-3- La diversité

les parasites sont extrêmement divers, même au sein d'une même famille :

1-4-Stades parasitaires :

un même parasite (protozoaire, helminthe, micromycète, ectoparasite) peut prendre chez l'homme, dans le milieu extérieur, ou chez l'hôte intermédiaire, des formes particulières correspondant à différents stades de son développement.

Ils sont macro ou microscopiques, intra ou extra cellulaires sous forme adulte ou larvaire, les micromycètes se présentant sous forme de spores ou filaments, les ectoparasites insectes sous forme d'œuf, de larve (nymphe) ou d'adulte (imago).

1-5-Spécificité

Les parasites sont plus ou moins étroitement liés à leur hôte.

Les parasites sténoxènes (poux, hématozoaires..) sont adaptés, inféodés à un seul hôte, les euryxènes au contraire ne présentent qu'une spécificité lâche : c'est le cas des agents des parasitoses communes à l'homme et aux animaux (distomatoses, formes larvaires des taenias : hydatidose).

1-6-Classification biologique des parasites

Biologiquement et morphologiquement : on classe les parasites en 4 grands groupes :

a- *Protozoaire* (être unicellulaire doué de mouvement) : selon les cas il se déplace grâce à des plasmopodes (rhizopodes), des flagelles, membrane ondulante ou des cils .Ils se présentent sous forme asexuée ou à potentiel sexué, mobile ou enkysté , intra ou extracellulaire.

b- *Helminthe ou ver* (une part des métazoaires : être pluricellulaire possédant des tissus différenciés.). Ils sont reconnus sous formes adultes des deux sexes sous forme larvaire, embryonnaire ou ovulaire.

c- *Fungi* ou *micromycètes*, ces derniers constituent un règne à part entière, ce sont des champignons microscopiques identifiés sous forme de spores isolées ou regroupées ou de filaments libres ou tissulaires.

d- *Arthropodes*, *mollusques*, *pararthropodes* (*porocéphale*), ou *annélides* :
sont des métazoaires, pluricellulaires et possédant des
tissus différenciés.

1-7- Relation hôte parasite et pathogénicité

Les parasites sont diversement virulents et la pathogénicité reste en partie liée à la quantité de parasite et à leur pouvoir de contourner les défenses que l'hôte va leur opposer.

L'hôte parasité en plus d'une réceptivité qui lui est propre va engager contre son parasite des modes de défense aspécifique commune aux agressions par tous les pathogènes (réactions inflammatoires, allergiques...), et des réponses spécifiques (réactions immunes humorales et cellulaires dirigées contre une forme parasitaire ou le parasite dans son ensemble).

1-8- Cycles parasitaires, épidémiologie

1-8-1- Cycles évolutifs

Ils comprennent :

des **cycles directs** : cycles **courts**, où le parasite est immédiatement infestant (amibes) ou auto-infestant (anguillules et oxyures) ; ou **longs**, où une maturation est nécessaire dans le milieu extérieur sous certaines conditions d'humidité et de chaleur et de composition des sols (ascaris, anguillules, ankylostomes) ;

des **cycles indirects** : le parasite passe par un ou plusieurs hôtes intermédiaires ou vecteurs (transformateurs obligatoires de l'agent pathogène en une forme infectante) : moustiques (paludisme, filariose lymphatique), poissons (bothriocéphale), mollusques (douve et schistosomes), bœuf, porc (tænia)...

Exemple : Cycle de *Toxoplasma gondii*

Le chat, ou de façon plus générale les félinés, sont les seuls animaux dans lesquels le parasite effectue une reproduction sexuée, assurant un brassage chromosomique entre les souches. Le chat est aussi l'unique hôte capable d'excréter le toxoplasme sous la forme d'oocystes dans ses fèces. Les oocystes ainsi excrétés souillent les légumes ou encore les pâturages. Les herbivores, tel le mouton, broutent l'herbe et peuvent ainsi se contaminer. Chez les herbivores, le parasite s'enkyste sous forme de bradyzoïtes dans le cerveau mais aussi dans la viande. L'homme s'infecte en mangeant de la viande peu cuite parasitée par des kystes ou des légumes mal lavés contenant des oocystes. L'infection est particulièrement grave pour le fœtus lorsque la mère s'infecte pour la première fois durant la grossesse. Le parasite se multiplie dans l'hôte sous forme de tachyzoïtes (Figure) .



Oocystes



Sporozoïtes



Tachyzoïtes



Chat
hôte définitif



Mouton, boeuf...
Hôtes intermédiaires

kystes



Bradyzoïtes



1-8-2 - Réservoir de parasites

L'Homme malade ou porteur sain de parasites peut assurer ce rôle, le malade devenant alors un risque pour la communauté. Parfois, le milieu extérieur, de nombreux animaux et végétaux peuvent jouer ce rôle de réservoir et assurer la survie et la transformation du parasite.

1-8-3- Différents hôtes

Le parasite colonise de façon transitoire ou définitive plusieurs types d'hôtes :

l'hôte définitif, qui héberge les formes adultes ou sexuées ;

l'hôte intermédiaire, dans lequel les formes larvaires ou asexuées se transforment en forme infectante pour l'hôte définitif ;

il existe deux types d'hôtes intermédiaires :

****l'hôte intermédiaire actif**

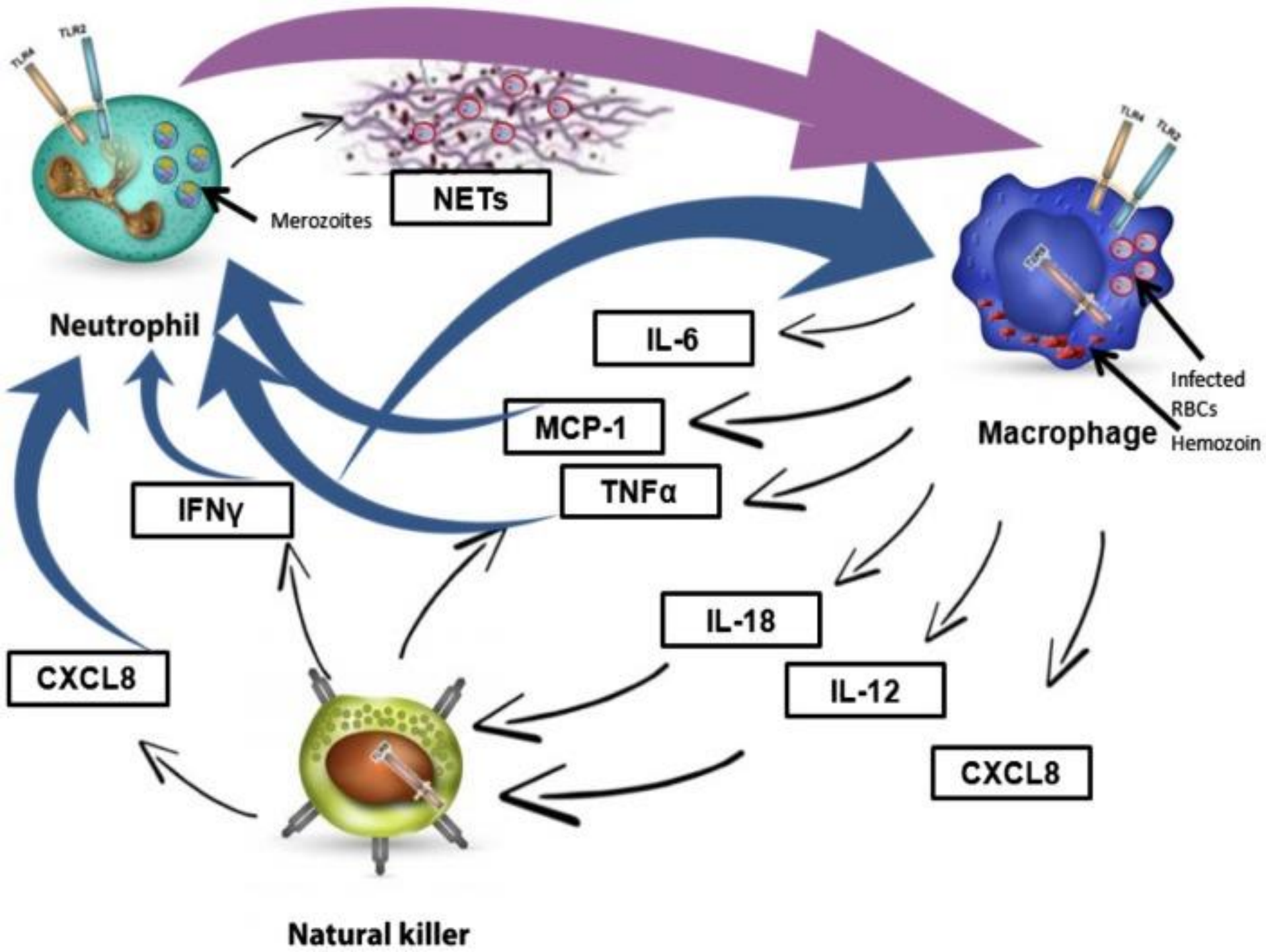
****l'hôte intermédiaire passif**

2-Réponse immunitaire antiparasitaire :

2-1-Immunité innée

2-1-1 contribution of neutrophils, macrophages, and natural killer cells

The roles of innate immune factors, both humoral and cellular, in anti-Plasmodium defense are described with particular emphasis on the contribution of key innate players including neutrophils, macrophages, and natural killer cells to the clearance of liver and blood stage parasites (Figure).



**** Exemple :Molecular mechanisms that underlie the innate immune responses to malaria infection**

PAMP-PRR interaction-induced signaling pathways .

(A) RNA of the liver stage parasites growing inside hepatocytes is recognized by MDA5 leading to the activation of MAVS-TBK1-IRF3/IRF7 signaling and downstream production of type I IFNs.

(B) At the blood stage infection, parasite DNA, RNA and GPI interact with, respectively, TLR9, TLR7, and TLR2, leading to the activation of primarily MAPK and NF- κ B signaling pathways and downstream cytokine and chemokine responses. In the cytosol, similar to the liver stage parasite RNA, the blood stage parasite RNA is sensed by MDA5 leading to the activation of MAVS-TBK1-IRF3/IRF7 signaling (see **A**).

However, this signaling seems induce the expression of SOCS1, which downregulate RNA-TLR7-induced type I IFN production .

Parasite DNA in the cytosol is sensed by cGAS, resulting in the activation of STING-TBK1-IRF3 signaling and type I IFN response.

Parasite DNA also activates AIM2 inflammasome, which cleaves pro-caspase 1 to activate caspase 1. Hemozoin (Hz) and uric acid (UA) induce danger signaling, activating NLRP3 inflammasome and the cleavage of pro-caspase 1 to activate caspase 1.

Parasites have also been reported to activate NLRP12 inflammasome through unidentified interaction, leading to the cleavage of pro-caspase 1 to activate caspase 1 .

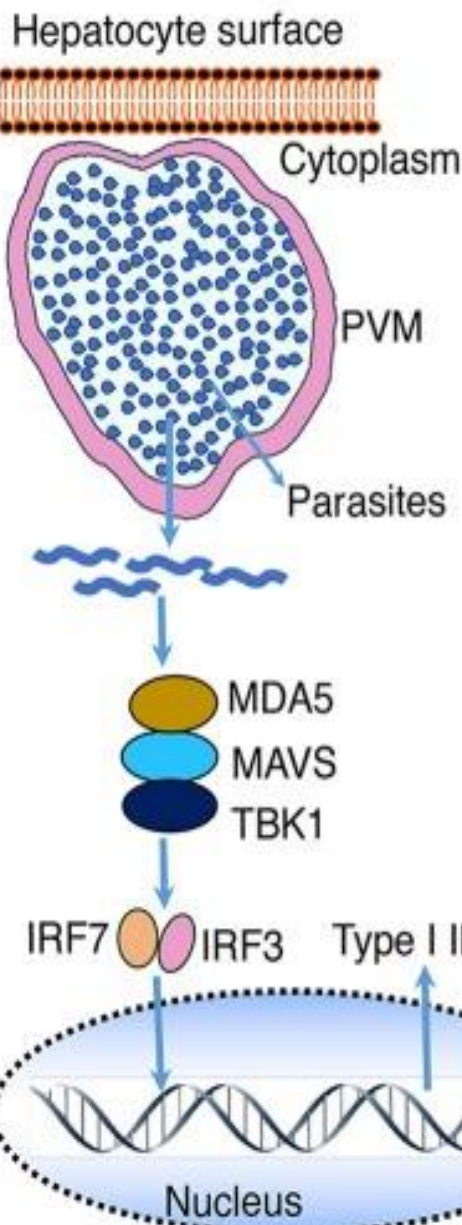
It appears that microparticles released from IRBCs and heme produced during infection activate TLR4 signaling .

Ligands bind to TLR4 homodimer through the cooperation of accessory proteins CD14 and MD2, leading to MAPK, NF- κ B and TRIF-TBK1-IRF3 signaling.

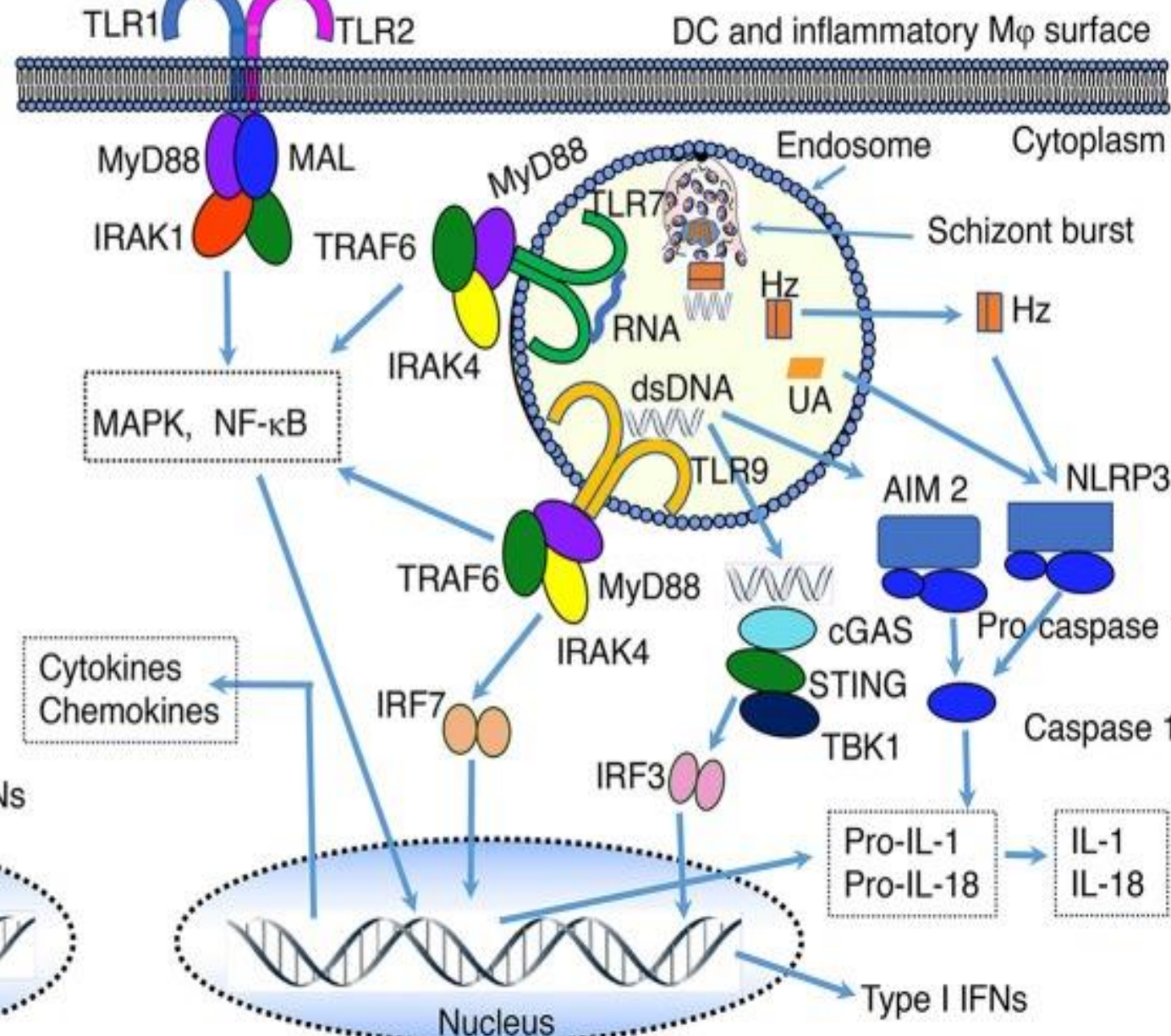
(Figure).

Molecular mechanisms that underlie the innate immune responses to malaria infection

A Liver stage



B Blood stage



2-2- Immunity Adaptative

2-2-1- T_H2-type response

Exemple T_H2-type response during intestinal nematode infection

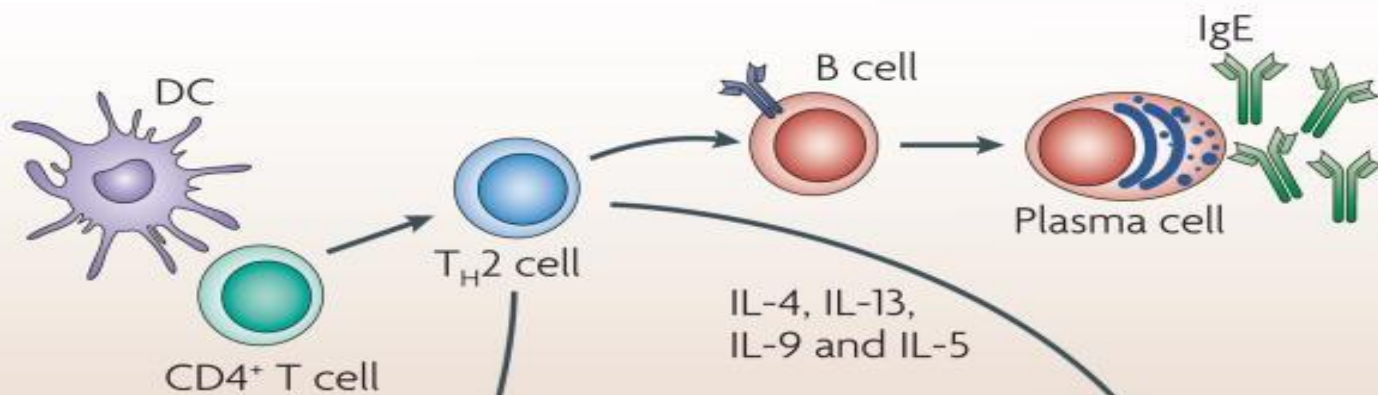
Parasite antigens are presented to CD4⁺ T cells in mesenteric lymph nodes and other gut-associated lymphoid tissues, driving the induction of T_H2 effector cells. These cells exert their effector functions through the production of a number of cytokines, including interleukin-4 (IL-4), IL-13, IL-9 and IL-5. T_H2 cells induce B-cell immunoglobulin class-switching to IgE. Shortly after activation, T_H2 effector cells migrate to the site of parasite residence in the submucosa.

Within several days, a distinct immune-cell infiltrate appears which can damage the larval parasite after secondary, but not primary, inoculation.

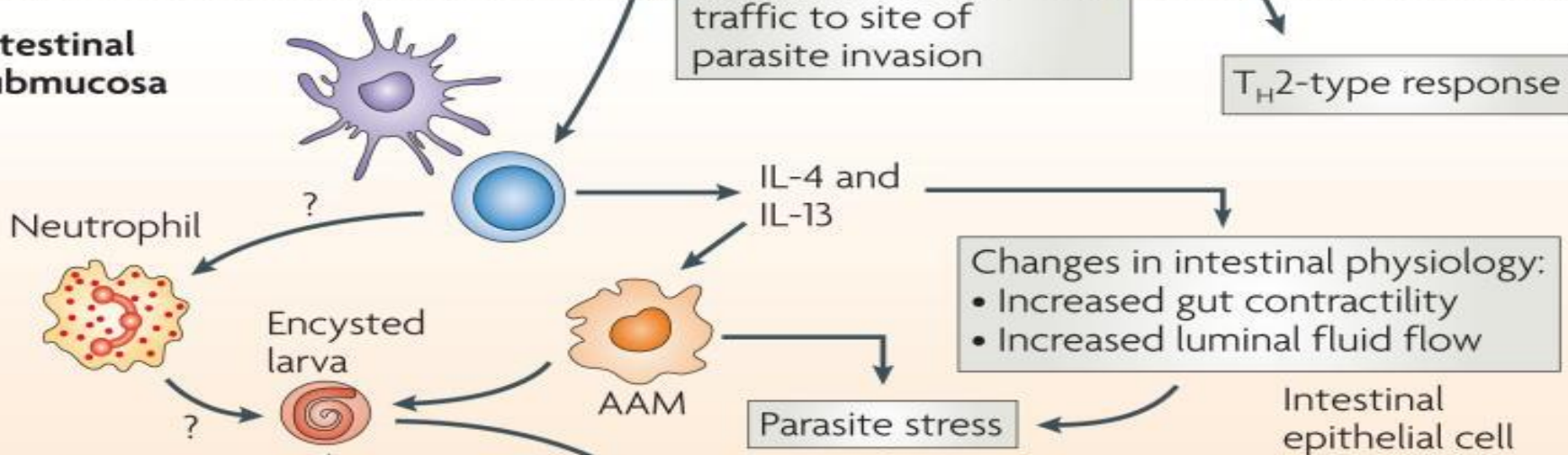
The infiltrate following secondary inoculation includes T_H2 cells, dendritic cells (DCs), neutrophils and alternatively activated macrophages (AAMs).

The T_H2 cytokines IL-4 and IL-13 might also facilitate expulsion of adult parasites in the lumen by inducing changes in intestinal physiology (Figures).

Mesenteric lymph node



Intestinal submucosa



Intestinal lumen

Ingestion of stage 3 larvae

L3

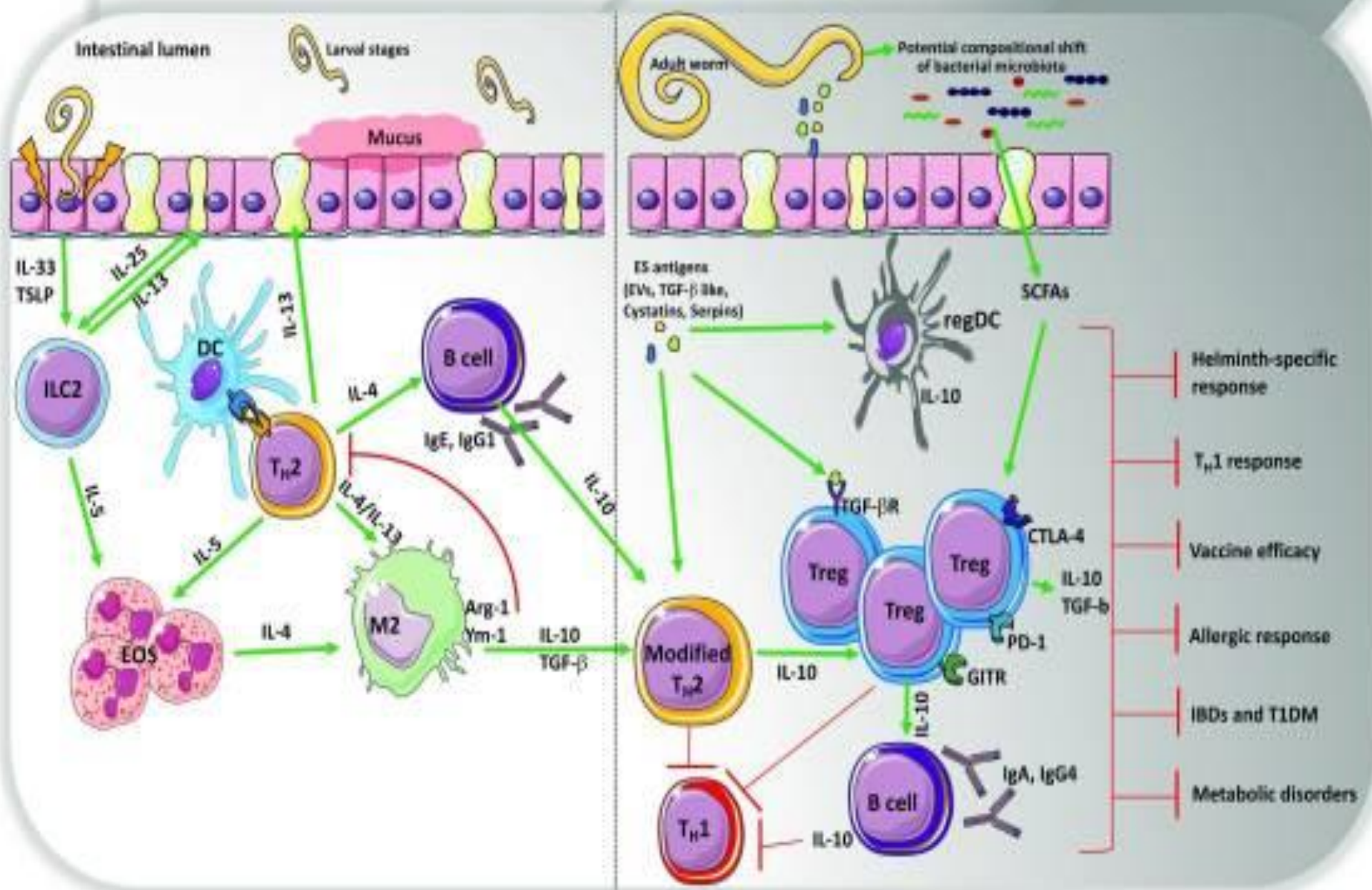
Adult worm

In secondary infection, adult worms expelled from gut within 14 days

Acute response to helminth

Persistent chronic exposure to helminth

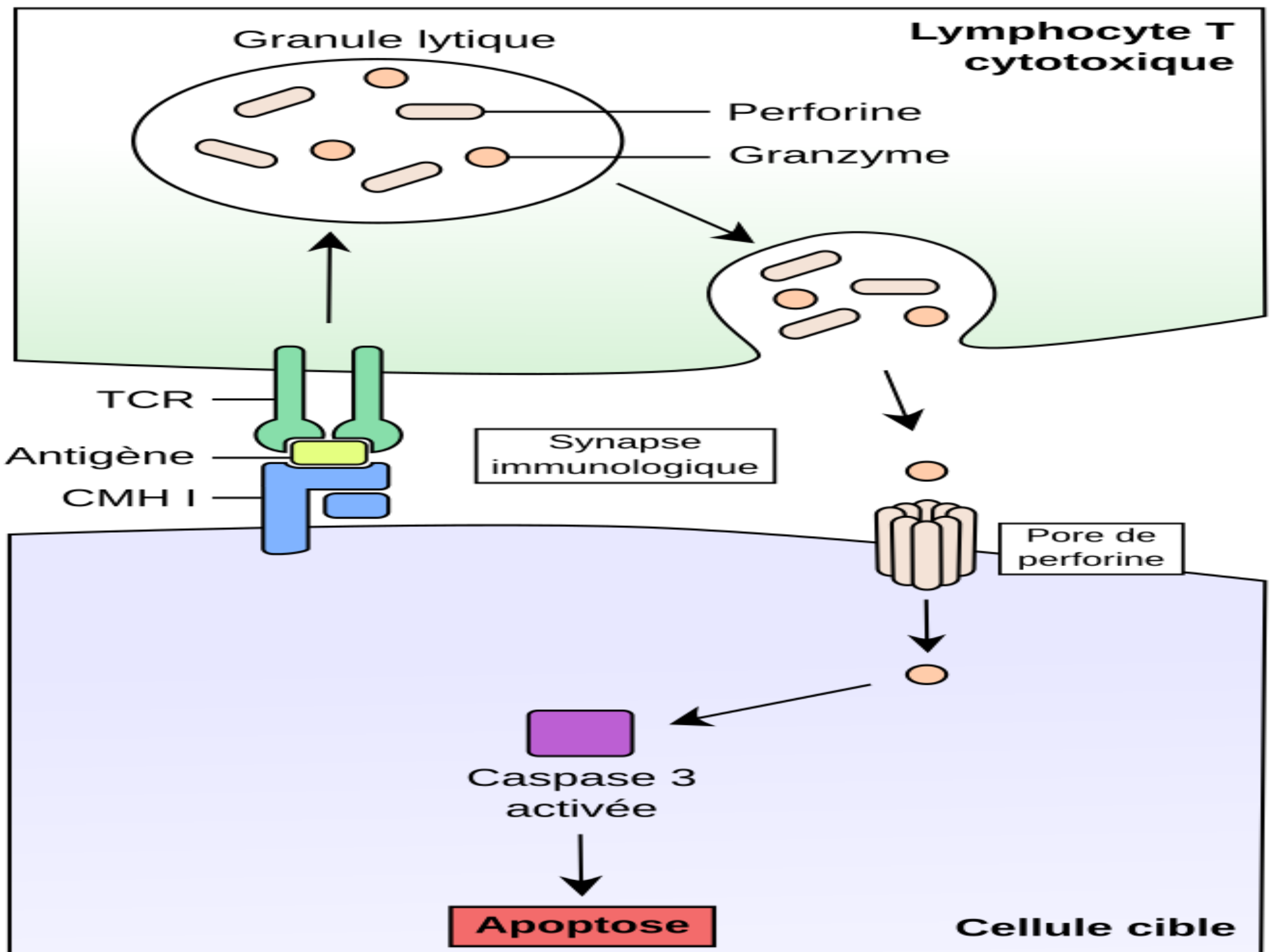
Bystander effect



2-2-3- lymphocytes T cytotoxics Response

Les lymphocytes Tc induisent la « microptose » parasitaire par la voie perforine, granulysine et granzyme B

Après reconnaissance par le LT CD8⁺ cytotoxique de la cellule cible infectée (Figure), l'exocytose du contenu des granules cytotoxiques conduit à la libération du trio perforine, granzyme, granulysine au niveau de la synapse immunologique. La perforine permet l'internalisation de la granulysine et du granzyme B au niveau du cytoplasme de la cellule cible (directement ou après endocytose). En interagissant avec la membrane parasitaire, la granulysine permet l'entrée du granzyme B dans le parasite.

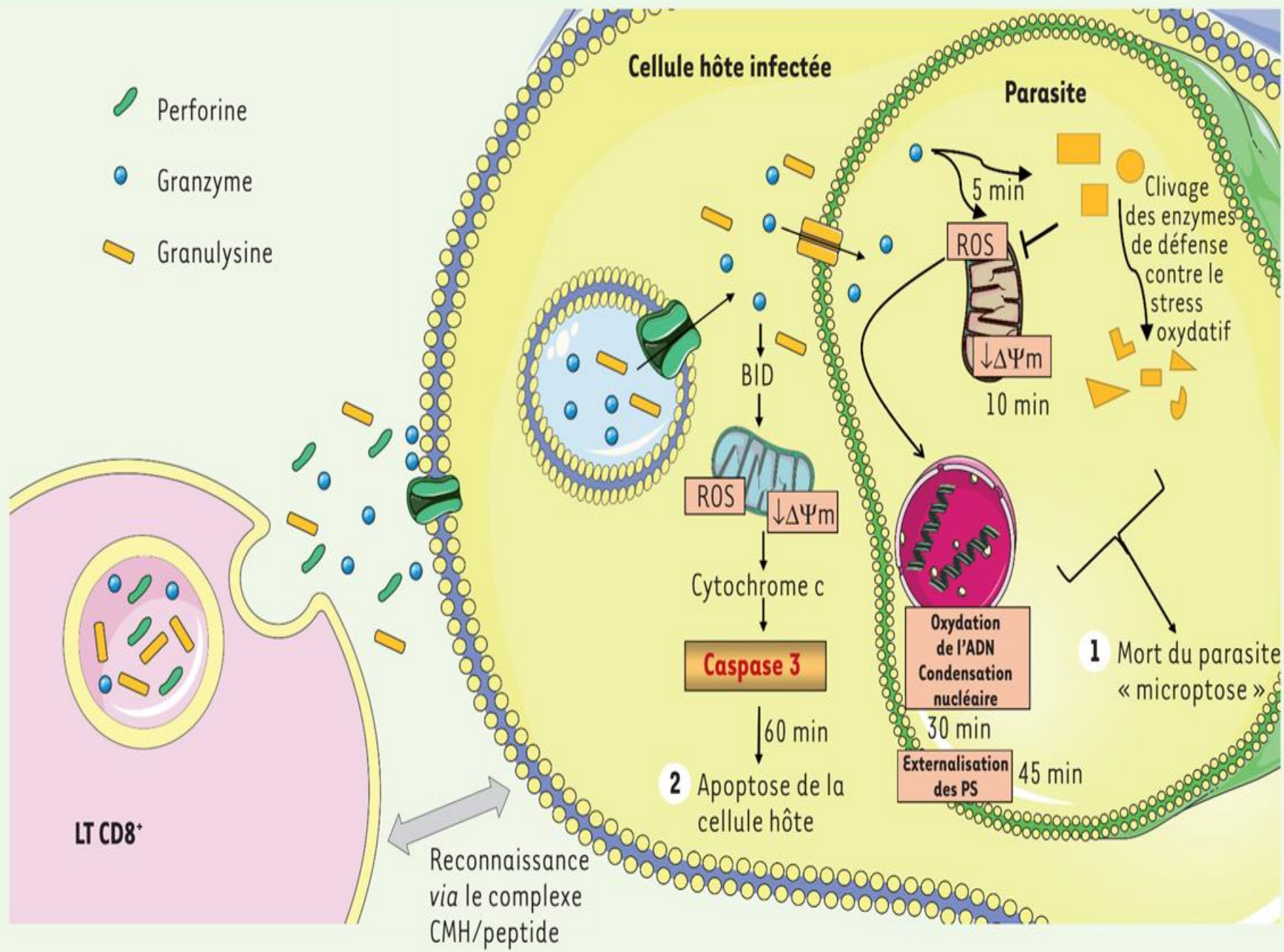


Le granzyme B va alors induire rapidement (5 à 10 min) la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et un stress oxydatif au niveau de l'ADN du parasite par le clivage de différentes enzymes impliquées dans les réactions d'oxydoréduction et dans la protection contre le stress oxydatif (SOD A et B, APX, MPX, CPX TryX, etc.) menant à la mort du parasite (1) après environ 30 min.

Le granzyme B va également induire une dissipation du potentiel membranaire mitochondrial ($\Delta\Psi_m$), une fragmentation nucléaire, ou encore l'externalisation des phosphatidylsérines (PS) au niveau de la membrane du parasite.

En parallèle, le granzyme B va induire la destruction de la cellule hôte (2) par activation de la voie mitochondriale (clivage de BID [*BH3 interacting-domain agonist*], libération de cytochrome c, activation de la caspase 3) et génération de ROS.

Cette apoptose de la cellule hôte se déroule avec une cinétique plus longue (45 à 60 min) que celle de la « microptose » parasitaire, permettant une élimination du parasite avant la destruction de la cellule infectée (Figure).



-  Perforine
-  Granzyme
-  Granulysine

Cellule hôte infectée

Parasite

LT CD8⁺

Reconnaissance via le complexe CMH/peptide

2 Apoptose de la cellule hôte

1 Mort du parasite « microptose »

Clivage des enzymes de défense contre le stress oxydatif

ROS

↓ΔΨm

ROS

↓ΔΨm

Cytochrome c

Caspase 3

Oxydation de l'ADN
Condensation nucléaire

Externalisation des PS

BID

5 min

10 min

60 min

30 min

45 min

II- Immunité Antifongique

1-Innate Immunity

1-1-Receptor-mediated recognition of fungal antigen

Exemple : Receptor-mediated recognition of *Candida albicans*

***The interaction between *C. albicans* and the host immune system is initially achieved by detection of fungal cell wall components, predominantly carbohydrate polymers and proteins.

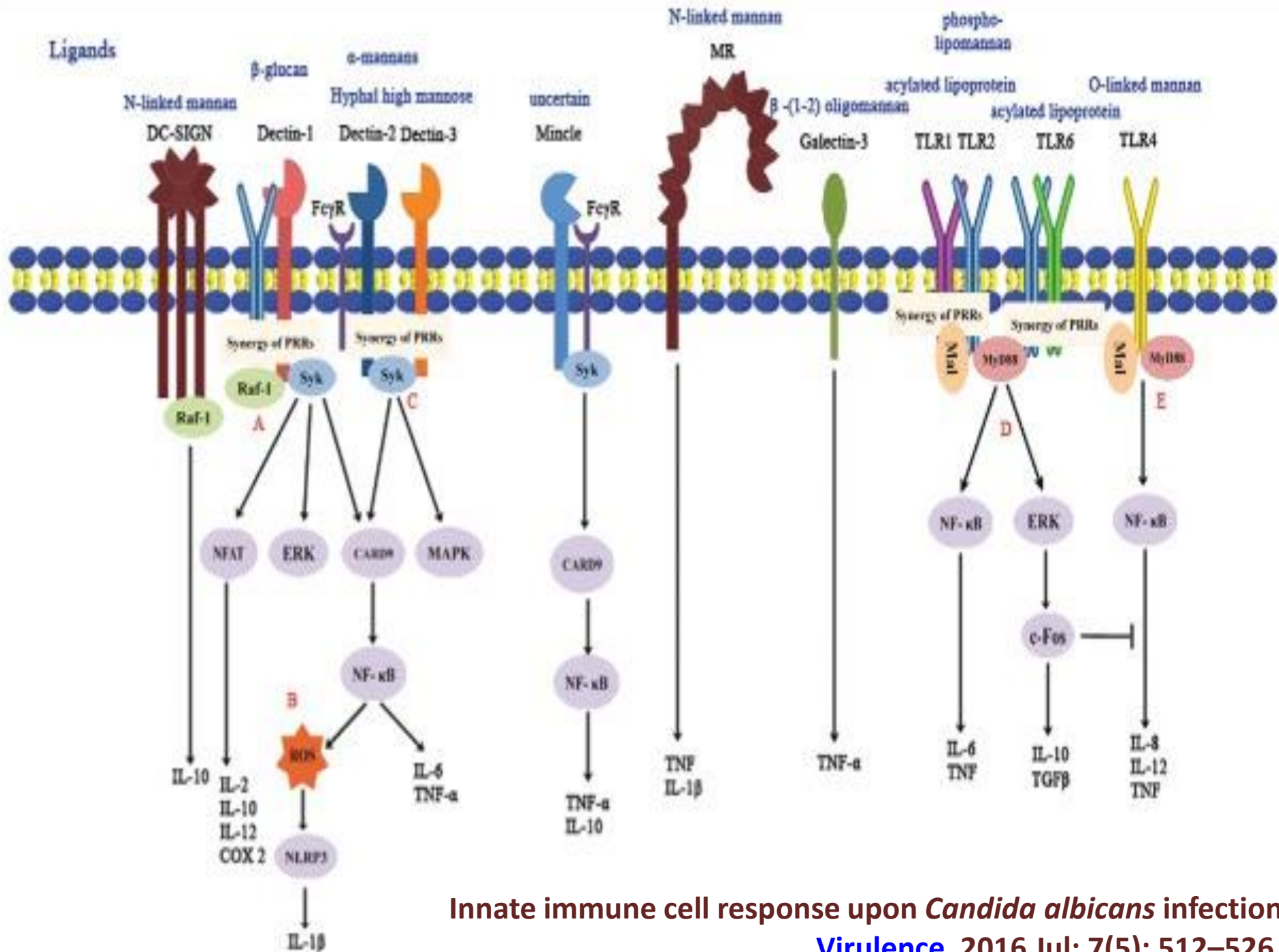
***Recognition of *C. albicans* by pattern recognition receptors (PRRs). CLR and TLR are major membrane receptors for recognizing *C. albicans* (Figure).

(A) Fungal recognition by dectin-1 can activate Syk, NFAT, ERK and NF- κ B or trigger reactions through Raf-1 independent of Syk. The activation of dectin-1 results in the production of several inflammatory factors, including IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α and COX2. (B) Dectin-1 collaborates with TLR2 in producing ROS and activating NLRP3 inflammasome that facilitates IL-1 β maturation.

(C) Dectin-2 and dectin-3 form a heterodimer to detect microbial infections and initiate Syk-mediated activation of NF- κ B. FcR γ is recruited to help dectin-2 and mincle to activate intracellular signaling cascades. Dectin-3 is also demonstrated to associate with FcR γ . Both TLR2 and TLR4 are vital receptors for pro-inflammatory reactions mediated by MyD88 and Mal.

(D) TLR2 binding enhances the amount of IL-10 and TGF β (Tumor growth factor β) through the ERK-cFos pathway, which will cause immunosuppression and the inhibition of pro-inflammatory signals.

(E) TLR4 is efficient in mediating pro-inflammatory reactions, releasing IL-8, IL-12 and TNF. Besides individual effects, the combination of TLR1/TLR2 and TLR2/TLR6 will enhance the production of cytokines (Figure).



Innate immune cell response upon *Candida albicans* infection
[Virulence](#). 2016 Jul; 7(5): 512–526.

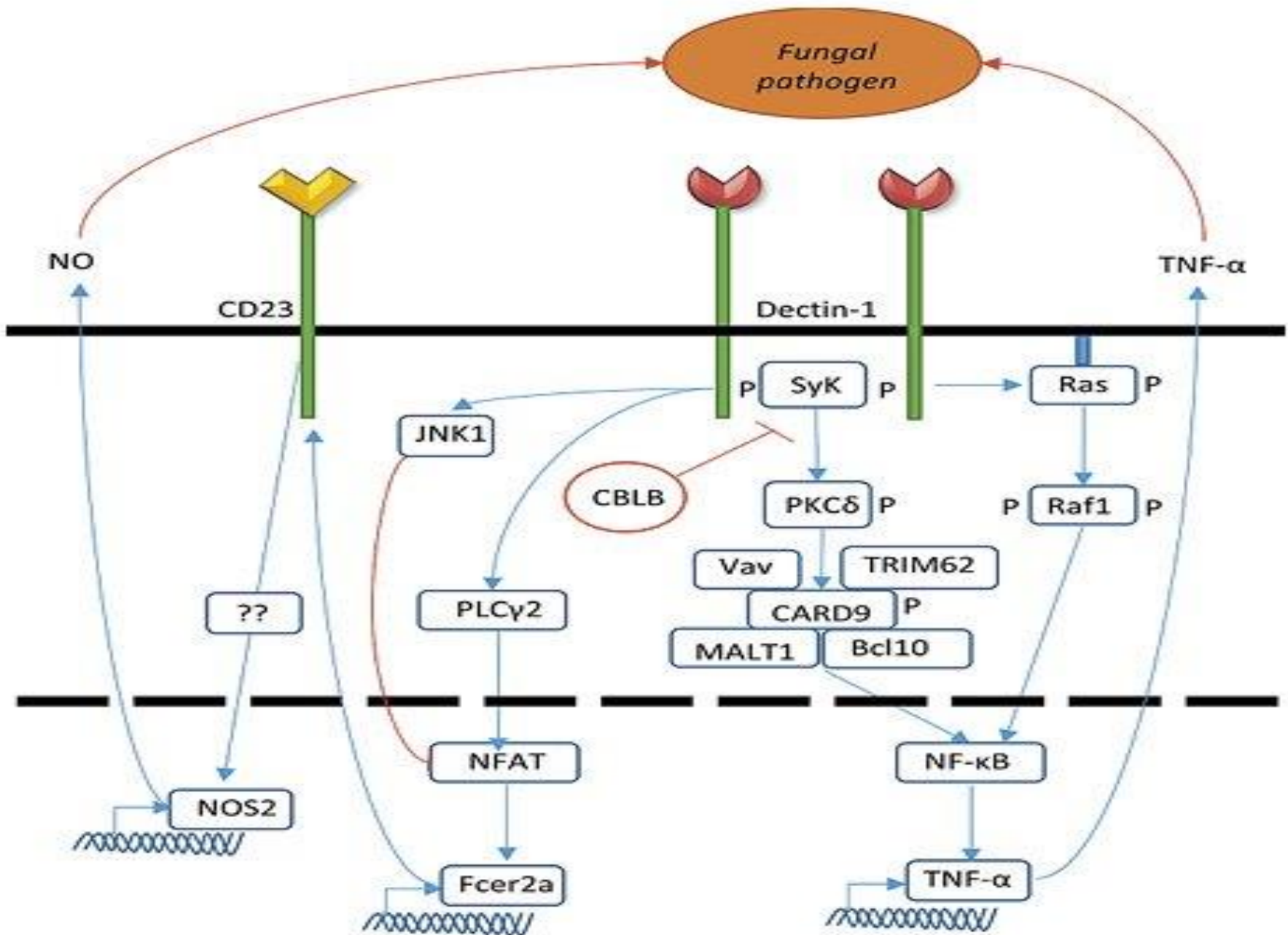
1-2-Intracellular Signaling

Exemple : Signaling from dectin-1

Signaling from dectin-1 is known to involve the immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)-containing cytoplasmic domain, which is phosphorylated by a Src family kinase allowing the recruitment of the Syk kinase leading to several cellular responses, described below

Following dectin-1 engagement, Src-dependent phosphorylation of the dectin-1 ITAM results in Syk activation. The E3 ubiquitin ligase CBLB ubiquitinates dectin-1 and Syk inhibiting downstream immune responses.

Downstream of Syk, PKC δ phosphorylates CARD9 and promotes the assembly of the CARD9/Bcl10/MALT1 complex, which subsequently activates the canonical NF- κ B pathway to induce proinflammatory cytokines. Dectin-1 also activates NF- κ B via the Raf-1 signaling cascade. Vav proteins and the ubiquitin ligase TRIM62 are newly identified molecules that can regulate CARD9 activation. CD23 is a recently described CLR that is upregulated upon dectin-1 engagement and leads to nitric oxide production. Activatory signals are in blue, inhibitory signals are in red (Figure).



1-3-Immunity cells responses

1-3-1-Neutrophils Response

Neutrophils play a key role in killing fungal hyphae. They eliminate fungal hyphae by inducing an oxidative burst and by forming neutrophil extracellular traps (NETs) .Neutrophils utilize NETs to trap the invading pathogens by releasing chromatin fibers to form a meshwork adorned with cytoplasmic granules containing the antimicrobial enzymes myeloperoxidase, cathepsin G and neutrophil elastase that destroy trapped pathogens. The whole process is called NETosis .

1-3-2-NK cells Response

NK cells also recognize infectious fungal pathogens, including *A. fumigatus*, *C. albicans*, *C. neoformans*, and *Mucorales* species .Recently, CD56 has been identified as a PRR that can bind directly to both germ tubes and hyphae of *Aspergillus fumigatus* .Upon recognition, NK cells either induce lysis of these pathogens by secreting perforin and granulysin or trigger activation of other immune cells by releasing IFN- γ .Fungal pathogen-specific NK cell receptors and their mechanism of action has been reviewed .

2-Adaptative immunity responses

2-1-Dendritic cells Response

Dendritic cells are professional antigen presenting cells (APCs) that can recognize and phagocytize fungal conidia and hyphae through PRRs and degrade them by fusing with lysosome vesicles .

PRRs activate DCs to secrete cytokines, such as IL-12, IL-6, IL-4, and IL-1 β that induce T-cell differentiation in the lymph nodes. During *A. fumigatus* infection, pulmonary DCs secrete IL-12 upon exposure to conidia, while IL-4 and IL-10 are secreted after exposure to hyphae. Therefore, IL-12 signaling generates a T helper (Th) 1 cell response, while IL-4 and IL-10 signaling generates a Th2 response.

DCs also secrete tumor necrosis factor (TNF)- α and the chemokine CXCL8 which recruit neutrophils to the infection site.

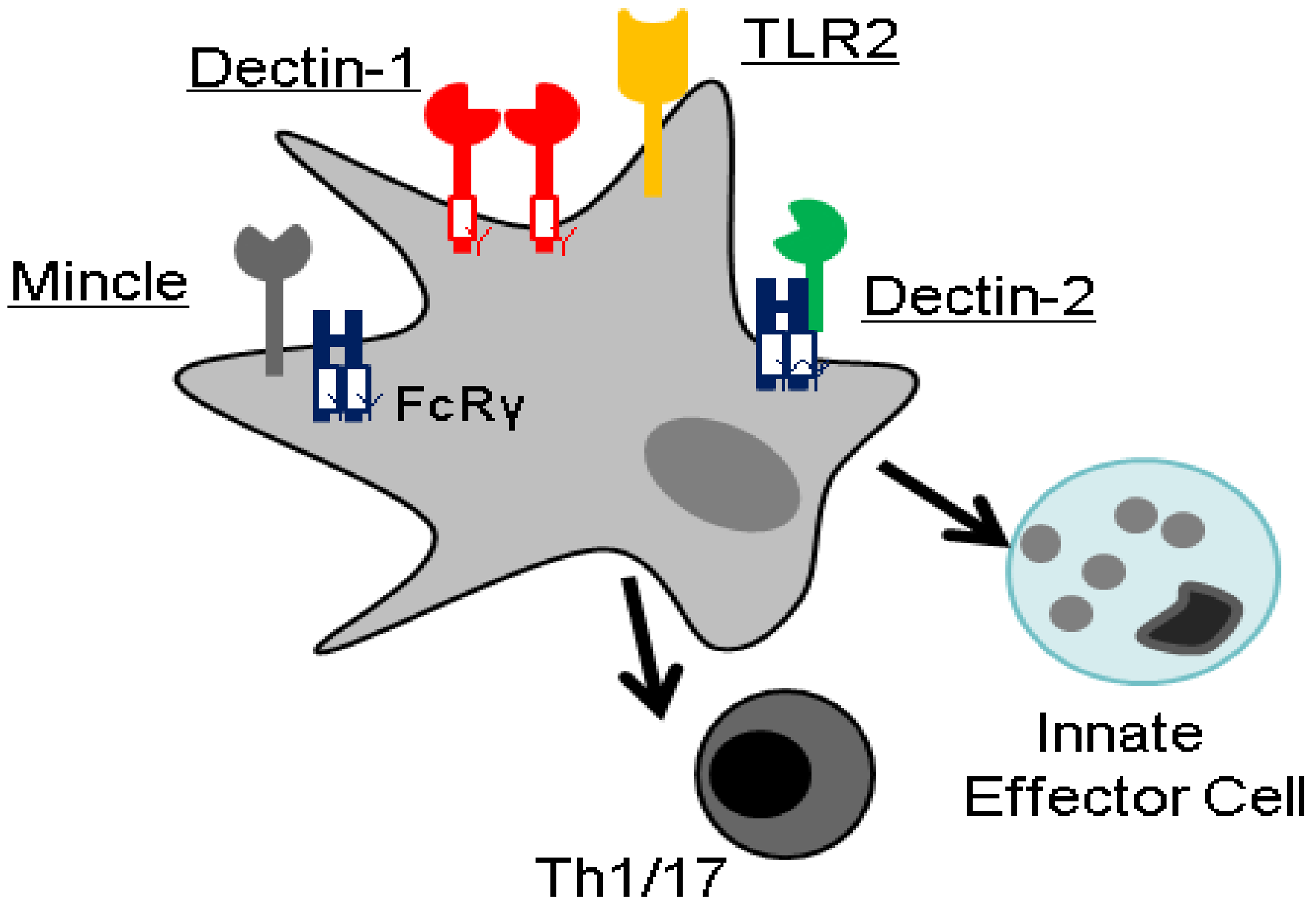


Figure : A dendritic cell decorated with anti-fungal PRRs. Upon recognition of fungi through these receptors, signalling results in generation of Th1/17 adaptive immune responses and activation of innate effector cells.

Even though DCs help to reduce the fungal burden to some extent through fusion with lysosome vesicles, the major function of DCs is to present fungal antigens to naive T-cells. DCs present processed antigens *via* major histocompatibility complex (MHC) class I or class II molecules and interact with naive T cells through formation of an immunological synapse. T cells are broadly classified into helper CD4⁺ T cells and cytotoxic CD8⁺ T cells. In fungal infections, both CD4⁺ and CD8⁺ T cells participate in the elimination of fungal pathogens.

2-2-Th1 helper Response

After priming by DCs, CD4⁺ T cells differentiate into Th1 and Th17 helper T cells. Th1 helper T cells secrete the cytokines IFN- γ and TNF- α which activate innate immune cells, such as neutrophils, macrophages, DCs, and inflammatory monocytes, to fight against invading fungi and bacteria. The cytokines secreted by Th1 cells also activate B cells, leading to the secretion of antigen-specific antibodies against fungi. IL-17 secreted by Th17 cells controls fungal infection by mobilizing neutrophils and protecting mucosal body sites by inducing epithelial cells to secrete defensin.

2-3-CD8⁺ T Cells Response

Like CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells also have sub types, namely Tc1, Tc2, and Tc17 (Figure). APCs, mainly DCs, cross-present fungal antigens to CD8⁺ T cells.

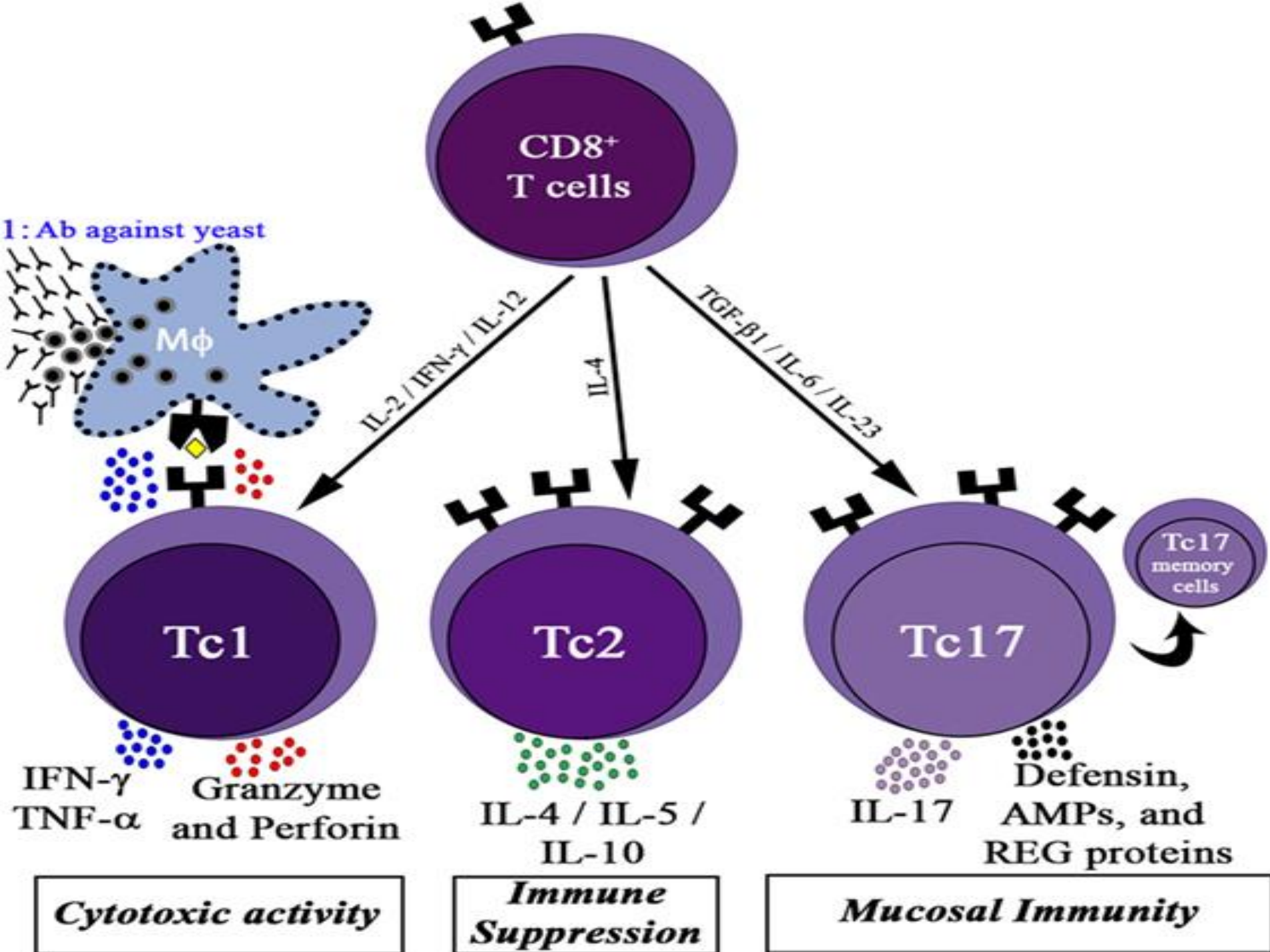
CD8⁺ T cells can be primed to recognize fungi by utilizing a “cross-presentation” and “cross-priming” approach, in which exogenous or fungal antigens are presented on MHC-I molecules .

DCs internalize exogenous fungal products by CLR_s and scavenger receptors for processing and presenting to MHC-I, and this process is called **cross-presentation**. Along with cross-presentation, some of the CLR_s, for example, Dectin-1 activates DCs *via* Syk kinase signaling to produce IL-12, which favors Tc1 differentiation .

Pour en savoir plus sur :cross-presentation ,consultez :The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC I molecules . [Annu Rev Immunol. 2017 Apr 26; 35: 149–176.](#)

****CD8⁺ T cells activity in the immune response:**
Differentiation of CD8⁺ T cells into three functional subsets, the cytotoxic cells (**Tc1 cells**), producing high levels of interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , granzyme, and perforin, which contribute to the killing of yeast infected host cells; Tc1 kills fungal infected macrophages and allows the participation of humoral immunity ;**Tc2 cells**, release high amounts of interleukin (IL)-4 and IL-10, promoting immune suppression; **Tc17 cells** secrete IL-17, which activates mucosal immunity by inducing epithelial cells to secrete defensin, antimicrobial peptides (AMPs), and regenerating proteins (REG).

Some of the activated Tc17 cells may differentiate into memory Tc17 cells.



نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعْنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ