

## **Réponse immunitaire à *A. phagocytophilum***

Les mécanismes qui conduisent au contrôle de l'infection par *A. phagocytophilum* chez l'homme ne sont pas complètement compris. Les études portant sur les réponses des cellules T humaines n'ont pas été réalisées, bien que pendant une infection aiguë, des titres élevés d'anticorps se produisent chez environ 40% des patients. Dans les sérums de patients, l'IgG réagit avec les protéines de *A. phagocytophilum* sur les immunoblots, indiquant l'exigence d'aide aux lymphocytes T CD4 +. De même, 44% des équins ont des titres élevés d'anticorps spécifiques, bien que chez les humains et les chevaux, le rôle protecteur de l'anticorps dans l'élimination de l'infection n'a pas été démontré.

Chez les moutons, les réponses immunitaires spécifiques de l'antigène n'ont pas été largement étudiées au cours de l'infection, en partie parce qu'elles sont supprimées. Les lymphocytes dans le sang des moutons infectés expérimentalement ont été comparés à ceux du mouton normal, analysés par Cytométrie en flux. Il y a eu une réduction significative du nombre total de lymphocytes circulants, six jours après l'infection, ce qui a été associé à des pertes importantes de L B et LT.

Les réponses d'anticorps chez les moutons infectés persistent pendant six à dix semaines et ont commencé à diminuer après 18 semaines. Plus récemment, Les réponses AC à *A. phagocytophilum* et à la protéine de surface principale recombinante (MSP) 5 ont été mesurées au cours de l'infection aiguë et persistante des moutons. Anticorps spécifiques ont été détecté en deux semaines après l'infection, mais a diminué avec le temps et n'a pas été détecté par immun-transfert en 14 semaines, malgré une infection persistante.

La résolution de l'infection par *A. phagocytophilum* est médiée par une combinaison d'anticorps neutralisants et Les réponses inflammatoires des macrophages activés et des neutrophiles, qui dépendent de Cellules T CD4 +. Un rôle joué par les lymphocytes dans la médiation de la clairance des pathogènes a été démontré dans les études utilisant souris SCID déficientes en cellules B et T, qui restent infectées de manière persistante.

## **Subversion et dysrégulation de la réponse immunitaire**

Il est devenu évident que les agents pathogènes d'*Anaplasma* ont développé des mécanismes pour déjouer la réponse immunitaire innée et adaptative. Il s'agit notamment de la manipulation du neutrophile hôte par *A. phagocytophilum* pour prévenir l'apoptose cellulaire et les mécanismes de destruction des neutrophiles, la variation antigénique des protéines de surface immunodominantes MSP2 / P44 dans *A. phagocytophilum* et de MSP2 et MSP3 dans *A. marginale* pour échapper à des réponses immunitaires spécifiques et subversion des réponses immunitaires adaptatives.

## **Évasion des mécanismes de défense innés**

*A. phagocytophilum*, qui habite l'environnement hostile du neutrophile, utilise plusieurs stratégies pour échapper ou bloquer la fonction antimicrobienne des cellules hôtes, en se liant à la glycoprotéine de la sélectine sialyée-ligand-1 et à d'autres glycanes sur le neutrophile, elle contourne les voies phagocytaires médiées par le complément.

Le *phagocytophilum* est en outre capable d'empêcher la production d'anions superoxyde et de tuer par oxydation des neutrophiles en éliminant l'oxygène.

L'absorption de ce pathogène retarde l'apoptose spontanée des neutrophiles. En outre, *A. phagocytophilum* dysrégule l'expression des gènes neutrophiles conduisant à l'extension du vie de neutrophiles normalement de courte durée pour maximiser sa survie et sa diffusion au sein de son hôte mammifère donc jusqu'à ce qu'il puisse être acquis par l'alimentation de la tique et transmis à un autre hôte.

La perte de LPS et le peptidoglycane qui activent les mécanismes innés de défense immunitaire.

## **Evasion de l'immunité adaptative**

**Variation antigénique** - Une infection persistante est établie et maintenue en grand Par une variation antigénique du MSP2 immunodominant et MSP3 apparenté de *A. Marginale* et MSP2 / p44 de *A. phagocytophilum*. Le locus *mSP2* a d'abord été décrit dans *A. marginale* et se compose d'un nombre variable de pseudogènes fonctionnels (cinq à dix) et d'un seul site d'expression. Les gènes *mSP2* complets contiennent une région hypervariable centrale flanquée de deux régions conservées, et les pseudogènes contiennent des régions hypervariables centrales uniques associées à de petites séquences de régions conservées identiques à celles du site d'expression *mSP2*.

La variation antigénique dans MSP2 et MSP3 se produit par conversion de gènes de pseudogènes entiers et de petits segments de pseudogènes (résultant en une conversion de gène segmentaire) dans le site d'expression msp2, fournissant un mécanisme efficace pour générer le grand nombre de variantes observées au cours des cycles séquentiels d'une infection persistante. *A. phagocytophilum* a un locus de gène similaire appelé msp2 / p44 consistant en un gène du site d'expression msp2 / p44 et pseudogènes de 112 msp2 / p44 avec une structure similaire de régions hypervariables et conservées, et un mécanisme de conversion de gène similaire qui donne lieu à de multiples variantes.

### **Suppression de cellules T CD4 +, épuisement et suppression**

L'infection par *A. phagocytophilum* entraîne une immunosuppression généralisée, Qui a été décrit plus en détail dans les moutons. L'immunosuppression est caractérisée par une leucopénie sévère due à une lymphocytopénie précoce, une neutropénie prolongée et une thrombocytopénie. La phagocytose des neutrophiles et l'abattage bactérien sont perturbés, ce qui implique des voies de signalisation liées à l'éclatement des voies respiratoires. Il en résulte une susceptibilité accrue aux infections bactériennes concurrentes qui seraient autrement contrôlées par des fonctions neutrophiles et lymphocytaires non altérées.

En plus des défauts innés, la fonction lymphocytaire est également dysrégulée lors de l'infection par *A. phagocytophilum*. Les réponses des anticorps à d'autres agents pathogènes bactériens et viraux et les réponses des lymphocytes T aux mitogènes ont été affectées, ce qui pourrait résulter d'une lymphopénie sévère. Plus précisément, il y a eu une réduction du nombre de cellules T CD4 + et des changements dans le rapport des cellules T CD4 + aux cellules T CD8 +. L'expression dérégulée du récepteur IL-2 CD25 dans les cellules T CD4 + ovines a également été observée pendant l'infection et jusqu'à cinq semaines après l'infection [9]. Comme CD25 est exprimé sur les cellules T CD4 + activées par antigène ainsi que sur les cellules régulatrices T (Treg), ces deux types de cellules pourraient être altérés pendant l'infection.

Les réponses d'anticorps spécifiques de *A. phagocytophilum* à la variante MSP2 / P44 et la MSP5 conservée ont également diminué au cours de l'infection. Ensemble, ces résultats confirment la suppression des réponses immunitaires adaptatives spécifiques à *A. phagocytophilum* et non spécifiques pendant l'infection. Sur le plan mécanique, cela pourrait être dû à une lymphopénie ou à une incapacité à générer des cellules T et B à longue durée de vie et des cellules plasmiques à longue durée de vie. L'isotype d'anticorps n'a pas été déterminé dans cette étude, de sorte qu'on ne sait pas si la réponse d'anticorps à MSP2 / P44 et MSP5 est une réponse IgG T-dépendante ou une réponse IgM indépendante de T.

### **Épuisement et épuisement des cellules T lors d'autres infections chroniques**

#### **Conclusion**

*A. marginale* et *A. phagocytophilum* posent des problèmes uniques pour le développement de vaccins. Malgré des niches intracellulaires très différentes, les deux bactéries atteignent une infection persistante, ce qui est essentiel pour la transmission des tiques aux personnes sensibles. Ces bactéries ont développé des mécanismes uniques pour persister, y compris la perte de LPS et le peptidoglycane qui activent les mécanismes innés de défense immunitaire, la manipulation du neutrophile cible de l'hôte conçu pour détruire l'agent pathogène ou l'établissement d'une infection dans un érythrocyte plutôt bénin, la suppression des réponses immunitaires innées et adaptées. Pour favoriser la survie des agents pathogènes, une variation antigénique étendue des protéines de surface immunodominantes MSP2 (et MSP3 pour *A. marginale*) pour permettre l'évasion de la réponse immunitaire adaptative et la sécrétion des facteurs de virulence par le système de sécrétion de type IV. Chez l'homme et la souris, l'infection par *A. phagocytophilum* induit une immunodéprimée légère, n'est généralement pas persistante, et le contrôle est médié dans un mécanisme CD-4 + dépendant des cellules. L'IFN- $\gamma$  aide à la fois le dépistage des agents pathogènes et induit une pathologie hôte. Chez les moutons, l'infection par *A. phagocytophilum* induit une immunodéprimée généralisée plus grave attribuée à la lymphocytopénie, à la neutropénie et à la thrombocytopénie, entraînant des infections secondaires. D'autre part, l'infection par *A. marginale* provoque une suppression et / ou une anergie d'une réponse de cellules T spécifiques de MS de *A. marginale* précédemment suscitée. Chez les animaux naïfs, l'infection induit une réponse des cellules T CD4 + effectives retardées et transitoires conduisant à une mauvaise réponse mémoire en dépit de titres élevés d'IgG antigénique *A.* (dirigé principalement sur MSP2), qui ne parvient pas à effacer l'infection. Si l'objectif est de développer des vaccins qui empêchent l'infection, la compréhension des mécanismes de régulation immunitaire par ces agents pathogènes est essentielle pour développer des moyens d'ériger efficacement les lymphocytes T qui seront Stimulé par une infection pour se développer rapidement dans une population effectrice capable de Contrôle de l'infection.

**Référence principale: Wendy C. Brown, 2012. Adaptive immunity to *Anaplasma* pathogens and immune dysregulation: implications for bacterial persistence. doi:10.1016/j.cimid.2011.12.002**