

Université de Sétif
Faculté de médecine
Département de médecine

Cours d'immunologie

Les cytokines – chimiokines et leurs récepteurs

2 ème année médecine

Année universitaire : 2019/2020

I. INTRODUCTION :

Les cellules immunitaires communiquent entre elles par un groupe de protéines dénommées collectivement cytokines. Il s'agit de protéines régulatrices de faible masse moléculaire ou de glycoprotéines sécrétées par une variété de cellules en réponse à de nombreux stimuli.

Selon la nature des cellules productrices et des cellules cibles plusieurs dénominations ont été proposées :

- **Lymphokines** : cytokines sécrétées par les lymphocytes (pas exclusivement).
- **Monokines** : cytokines sécrétées par les monocytes et les macrophages (pas exclusivement).
- **Interleukines** : cytokines sécrétées par certains leucocytes et agissant sur d'autres leucocytes.
- Certaines cytokines sont connues sous des noms communs : **le tumor necrosis factor (TNF)** et **les interférons (IFN)**.
- **Les chimiokines** : cytokines douées de chimiotactisme.

Les cytokines se lient à des récepteurs spécifiques de la membrane des cellules cibles ; elles déclenchent des voies de transduction du signal qui modifient l'expression des gènes de leurs cellules cible. La sensibilité d'une cellule cible à une cytokine particulière est déterminée par la possession de récepteurs membranaire spécifique.

II. PROPRIETES GENERALES DES CYTOKINES :

Les cytokines ont un certain nombre de propriétés :

- **La pléiotropie** : une cytokine donnée ayant des effets biologiques différents sur diverses cellules cibles.
- **La redondance** : deux ou plusieurs cytokines ayant des fonctions semblables.
- **La synergie** : l'effet combiné de deux cytokines est supérieur à la somme des effets de chaque cytokine pris séparément.
- **L'antagonisme** : les effets d'une cytokine inhibent ou compensent ceux d'une autre cytokine.
- **L'induction en cascade** : l'action d'une cytokine sur une cellule conduit cette dernière à produire une ou plusieurs autres cytokines qui, à leur tour, peuvent amener d'autres cellules cibles à produire d'autres cytokines.
- **Sécrétion régulée et transitoire** : la production des cytokines est généralement la conséquence de la stimulation de la cellule productrice ; cette sécrétion est de courte durée.
- **Action à faible dose** : les effets biologiques des cytokines se manifestent à des concentrations très faibles.
- **Leur forte affinité à leur récepteur.**
- **L'induction de leurs récepteurs** : la liaison d'une cytokine donnée à des cellules cibles stimule habituellement une augmentation de l'expression des récepteurs de la cytokine en question, ainsi que celle d'autres cytokines.

III. LES RECEPTEURS DES CYTOKINES :

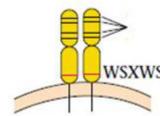
Pour exercer leurs effets biologiques, les cytokines doivent d'abord se lier à des récepteurs spécifiques exprimés au niveau de la membrane des cellules cibles. Un récepteur de cytokine peut être partagé entre plusieurs types cellulaires et à l'inverse une cellule peut exprimer plusieurs récepteurs de cytokines différentes.

Structuralement les récepteurs des cytokines se répartissent en 5 familles :

1. Récepteurs de cytokines de classe I : les récepteurs des hématopoïétines

La plupart des récepteurs des cytokines qui interviennent dans le système immunitaire et l'hématopoïèse appartiennent à cette famille (presque toutes les interleukines).

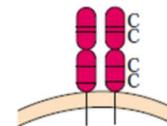
Les membres de cette famille de récepteurs possèdent dans leur domaine extracellulaire, des motifs de séquences d'acides aminés conservés (quatre résidents cystéine CCCC ou d'une séquence conservé tryptophane-sérine-acide aminé quelconque-tryptophane-sérine : WSXWS)



IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

2. Les récepteurs de cytokines de classe II : les récepteurs des interférons

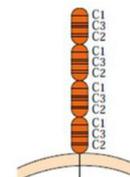
Possèdent les motifs conservés CCCC mais n'ont pas les motifs WSXWS. Ces récepteurs lient pas moins de 27 cytokines différentes, incluant des cytokines de la famille de l'IL-10, les interférons (de type I et II).



IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

3. Récepteurs du TNF :

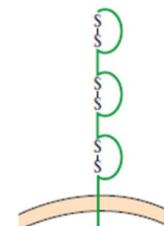
Possèdent des domaines extracellulaires riches en cystéine. Ils se présentent généralement sous une forme trimérique à la surface de la cellule.



TNF- α
TNF- β
CD40
Nerve growth factor (NGF)
FAS

4. Récepteurs de la superfamille des immunoglobulines :

Cette famille inclut les récepteurs de l'IL-1, M-CSF et C-Kit, la structure extracellulaire est représentée par des domaines (structure globulaire de 99 acides aminés stabilisée par des ponts disulfures) ressemblant aux domaines des immunoglobulines (domaine Ig-like). La région intracellulaire est représentée par une région commune à celle des TLRs (toll like receptors)

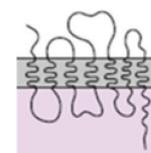


IL-1
M-CSF
C-Kit

5. Récepteurs des chimiokines :

Contiennent 7 domaines transmembranaires : récepteurs de l'IL-8, Rantes, MIP-1, PF4....

Nouvelle nomenclature: CXCR, CCR, CX3CR, CR



IL-8
Rantes
MIP-1
PF4

➤ **Redondance structurale et fonctionnelle :**

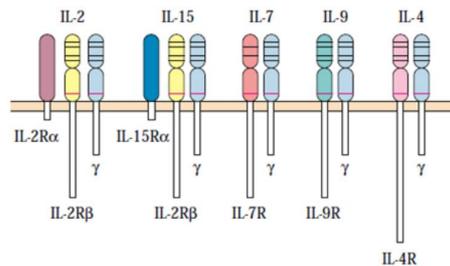
La plupart des récepteurs des cytokines de classe I et II sont constitués de plus d'un type de chaînes polypeptidiques et incluent souvent des sous unités spécifiques des cytokines et une sous unité de transduction de signal.

On a identifié diverses sous-familles des récepteurs des cytokines de classe I caractérisés par une sous unité de transduction de signal commune, c'est le cas des :

- **Sous famille du récepteur du GMCSF** qui inclut les récepteurs de l'IL-3, IL-5 et du GM-CSF, chacun de ces récepteurs présente une sous unité α impliquée dans liaison de la cytokine spécifique (GM-CSFR α , IL-3R α et IL-5R α) et sous unité de transduction de signal : **chaîne β commune** au trois récepteurs.

- **Sous famille du récepteur de l'IL-6** qui inclut les récepteurs de l'IL-6, IL-11, IL-12, le facteur d'inhibition des leucémies (LIF), l'oncostatine M et du facteur neurotrophique ciliaire. Dans cette sous-famille, une sous unité commune, représenté par **la chaîne gp130**, est associée à une ou deux sous unité de liaison spécifiques aux cytokines.

- **Sous famille du récepteur de l'IL-2** qui inclut les récepteurs de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et de l'IL-21. Tous ces récepteurs ont en commun une sous unité commune représenté par la **chaîne γ** .



Le partage d'une chaîne de transduction de signal entre plusieurs récepteurs explique la redondance entre plusieurs cytokines.

IV. FONCTIONS BIOLOGIQUES DES CYTOKINES :

Les principaux effets biologiques des cytokines sont :

1. L'induction de la réaction inflammatoire (les cytokines pro-inflammatoires) :

De nombreuses cytokines jouent un rôle important dans le développement d'une réaction inflammatoire aigue ou chronique. Parmi ces cytokines pléiotropiques et redondantes on cite : **l'IL-1, l'IL-6, le TNF α et l'IL-12** qui sont libérés majoritairement par les cellules dendritiques et les macrophages activés ; ainsi que **l'interféron (IFN- γ)** qui est produit par des lymphocytes helper effecteurs (Th1) et qui participent à l'inflammation chronique par l'activation des macrophages.

A côté de l'activation des cellules de l'inflammation, les cytokines pro inflammatoires (surtout IL-1, IL-6 et TNF α) jouent un rôle dans la réaction inflammatoire par :

- L'augmentation de la perméabilité vasculaire,

- L'augmentation des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire,
- La prolifération des fibroblastes,
- La production des plaquettes,
- L'induction de la synthèse des protéines de la phase aigüe par le foie
- L'induction de la fièvre (comme pyrogènes endogènes).

2. Le développement des réponses immunitaires

La réponse immunitaire à un pathogène doit absolument induire un groupe approprié de fonctions effectrices adapté au pathogène en question, c'est l'immunité adaptative. Cette dernière est représentée par l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B) vers des effecteurs appropriés. Les cytokines participent à toutes ces étapes, elles interviennent dans :

a. La prolifération des cellules de l'immunité adaptative :

L'activation des lymphocytes T est suivie d'une prolifération des cellules activées. Le signal de prolifération est apporté par des cytokines qui sont l'**IL-2** principalement et l'**IL-4** (pour les lymphocytes B). L'activation des lymphocytes T induit la synthèse, entre autre, de l'IL-2 et l'expression de la chaîne α (CD25) de son récepteur (les chaînes β et γ sont déjà exprimé). L'action autocrine de l'IL-2 et sa liaison à son récepteur de forte affinité (les 3 chaînes ensemble) induit un signal de prolifération des lymphocytes T.

b. La différenciation des cellules de l'immunité adaptative :

Après leur prolifération, les cellules de l'immunité adaptative se différencient vers des cellules effectrices adaptées à la réponse souhaitée. Les cytokines jouent un rôle primordial dans la différenciation de ces cellules, selon les cytokines présentes dans le microenvironnement (action paracrine généralement), la cellule immunitaire se différencie vers un profil particulier :

- **Cytokines et différenciation des lymphocytes T $CD4^+$ helpers (Th)** : selon l'action des différentes cytokines, plusieurs sous population de Th vont être générés, et dont chacune est spécialisée dans la production d'un profil cytokinique particulier, en effet :
 - **L'IL-12 et l'IFN γ** entraînent une différenciation des Th activés vers le profil **Th1** producteur des cytokines **IFN γ , TNF α et IL-2** principalement et secondairement les cytokines GM-CSF et IL-3.
 - **L'IL-4** entraînent une différenciation des Th activés vers le profil **Th2** producteur des cytokines **L-4, IL-5, IL-6, IL-13** principalement et secondairement les cytokines **IL-10**, GM-CSF et IL-3.
 - **TGF- β et IL-2** entraînent une différenciation des Th activés vers le profil **T régulateur (Treg)** producteur des cytokines **IL-10, TGF β , IL-35**.
- **Cytokines et différenciation des lymphocytes T cytotoxiques (Tc)** : les lymphocytes T $CD8^+$ activés se différencient en cellules effectrices cytotoxiques (CLTs) capables de tuer leurs cibles. Cette différenciation est sous le contrôle de l'**IL-2 principalement** et l'IFN γ . Ces cytokines sont produites en majorité par les lymphocytes Th1.

- **Cytokines et différenciation des lymphocytes B** : l'isotype des anticorps produits par les plasmocytes dépend des cytokines qui sont produites en majorité par les lymphocytes Th :
 - **L'IL-4 et l'IL-5** entraînent la production des **IgM**
 - **L'IFN γ** entraîne la production des **IgG**
 - **L'IL-5 et TGF- β** entraînent la production des **IgA**
 - **L'IL-4 et l'IL-13** entraînent la production des **IgE**

La différenciation terminale des lymphocytes B activés en plasmocytes se fait sous l'effet de **l'IL-6**.

c. L'action des cellules effectrices de l'immunité adaptative :

Certains lymphocytes exercent leurs fonctions effectrices par le biais de cytokines, il s'agit principalement des Th :

Les cytokines produites par les lymphocytes Th1 (**IFN- γ , TNF α et IL-2**), en plus de leur rôle dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes cytotoxiques (**IL-2**), activent les macrophages et renforcent leur action bactéricide vis-à-vis des pathogènes à multiplication intracellulaires (**IFN- γ , TNF α**).

Les cytokines produites par les lymphocytes Th2 (**L-4, IL-5, IL-6, IL-13**), en plus de leur rôle dans la production des anticorps, participent à l'activation des éosinophiles et des mastocytes qui sont impliqués dans l'immunité contre les parasites et certains pathogènes à multiplication extracellulaire.

3. La régulation de l'hématopoïèse

Durant l'hématopoïèse, les cytokines agissent comme des signaux développementaux qui dirigent l'engagement des cellules progénitrices vers une ligné particulière. Les principales cytokines qui participent dans l'hématopoïèse sont représentées par le SCF, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-11.

Des cytokines différentes participent à la génération de lignés différents :

- L'IL-7 est important pour la génération des lymphocytes T
- L'IL-3, GM-CSF et IL-6 participent à la génération de cellules de ligné myéloïdes, qui en présence de :
 - M-CSF, les monocytes sont générés.
 - G-CSF, les neutrophiles sont générés.
 - IL-5, les éosinophiles sont générés.

Au cours des réponses immunitaires et des réactions inflammatoires, les cellules immunitaires sont consommés (après leur mort et leur élimination), c'est pour cette raison qu'un bon nombre de cytokines participant à ces mécanismes et générés par les effecteurs (IL-3, GM-CSF, IL-6 par exemple) sont impliqué dans la régulation de l'hématopoïèse, dans le but de régénérer le stock de ces cellules.

LES CHIMIOKINES

Les premières chimiokines ou « **cytokines chimiotactiques** » ont été découverts sur la base de leurs activités biologiques (capacité de chimio-attraction de types cellulaires particuliers) ou leur caractère inductible après différenciation ou activation cellulaire (comme les cytokines).

I. STRUCTURE DES CHIMIOKINES :

Les chimiokines sont des petites protéines de 8 à 12 kDa, constituées de 66 à 78 acides aminés sous leur forme mature. Toutes les chimiokines ont une structure de base commune, formée de trois feuillés β et d'une hélice α en C-terminal.

Les chimiokines ont la particularité de présenter, dans leur structure, des motifs conservés de séquences d'acides aminés (véritable signature des chimiokines), ces motifs conservés sont représentés par **quatre résidus cystéine** vers l'extrémité N terminal de la molécule et qui forment des ponts intramoléculaires (entre cys 1-3 et cys 2-4).

II. CLASSIFICATION DES CHIMIOKINES :

La famille de chimiokines consiste en 47 membres au moins. Ces chimiokines sont classées en deux grandes familles selon la position relative des deux premiers résidus cystéine :

- Famille **CXC** (α) : les deux premières cystéines sont séparées par un acide aminé quelconque.
- Famille **CC** (β) : deux premières cystéines adjacentes.

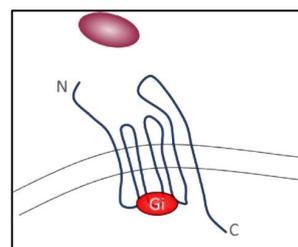
Les exceptions sont **CX3CL1**, qui comprend trois acides aminés entre les cystéines conservées, et **XCL1** et **2**, à qui, il manque deux des quatre cystéines conservées.

Au début les chimiokines ont été appelés selon l'activité biologique ayant servi à sa caractérisation, ex : MCP-1 (macrophage chimioattractant protein). Une dénomination systématique a été attribuée aux chimiokines afin de s'affranchir de la confusion émanant des différents noms pour une même chimiokine. Cette nouvelle dénomination comprend la classe de chimiokine (**CC**, ou **CXC**) en ajoutant la lettre **L** (pour ligand) et les numéros attribués au gène **SCY** codant la chimiokine, ex : **RANTES** appartient à la famille CXC, codé par le gène SCYb5 donc son nom systématique est CXCL5.

III. RECEPTEURS DES CHIMIOKINES :

L'action des chimiokines s'exerce via récepteurs exprimés principalement sur les leucocytes. Les récepteurs des chimiokines appartiennent à la famille des récepteurs rhodopsines-like. Qui sont des protéines de 350 aa, hétérométriques constituées de protéine transmembranaire qui traverse 7 fois la membrane cytoplasmique et de la Protéine G.

Le site de liaison à la chimiokine est formé par une poche entre le domaine N-terminal et la boucle 3 extracellulaire). La partie intracellulaire C-terminale contient deux résidus très importants pour la transduction de signal (sérine et thréonine).



Les récepteurs des chimiokines sont classés en fonction du type de chimiokines qu'ils fixent, les récepteurs de type **CC (CCRs)** reconnaissent les chimiokines de groupe **CC** et les récepteurs de type **CXC (CXCRs)** reconnaissent les chimiokines de type **CXC**.

Comme pour les cytokines, l'interaction entre les chimiokines et leurs récepteurs est de forte affinité. En plus plusieurs chimiokines peuvent interagir avec le même récepteur (CCL22 et CCL17 se fixent à CCR4) ce qui est à l'origine de **la redondance** des chimiokines. Aussi une chimiokine peut se lier plusieurs récepteurs (CCL5 se lie à CCR1, CCR3 et CCR5) ce qui est à l'origine de **la pléiotropie** des chimiokines, mais un nombre croissant des chimiokines ne se fixent qu'à un seul récepteur, composant un couple unique ligand/récepteur (CXCL12/CXCR4 ; CCL20/CCR6).

IV. FONCTIONS BIOLOGIQUES DES CHIMIOKINES :

Les chimiokines contrôlent, l'activation, l'adhésion et le chimiotactisme de nombreuses population ou sous population de leucocytes.

1. activation des leucocytes :

Les chimiokines renforcent l'activation des leucocytes et entraînent entre autres :

- Génération des médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines et les leucotriènes.
- Génération des dérivés oxygénés par l'activation des enzymes de l'explosion respiratoire au sein des phagosomes.
- Induction de la synthèse et libération d'autres chimiokines et cytokines.

2. adhésion des leucocytes :

Pour exercer leurs fonctions, les leucocytes doivent rentrer dans des organes lymphoïdes (c'est le cas des lymphocytes) ou bien dans les différents tissus qui sont le siège ou pas d'une réaction inflammatoire (les lymphocytes, les monocytes et les granulocytes). Pour le faire, les leucocytes doivent quitter le sang pour rentrer vers ces sites en passant par barrière endothéliale. Les chimiokines permettent aux leucocytes d'adhérer aux cellules de l'endothélium vasculaire par l'activation des intégrines qui sont des molécules d'adhésion.

3. chimiotactisme des leucocytes :

Le leucocyte qui porte un récepteur de chimiokine d'une chimiokine particulière, circule en direction de concentrations croissantes de la chimiokine : c'est la **chimiotaxie**. La chimiotaxie est réalisée grâce à une redistribution des filaments d'actine F d'une distribution radiale symétrique à l'état basal vers une concentration de ces filaments dans une région spécifique de la cellule.

