

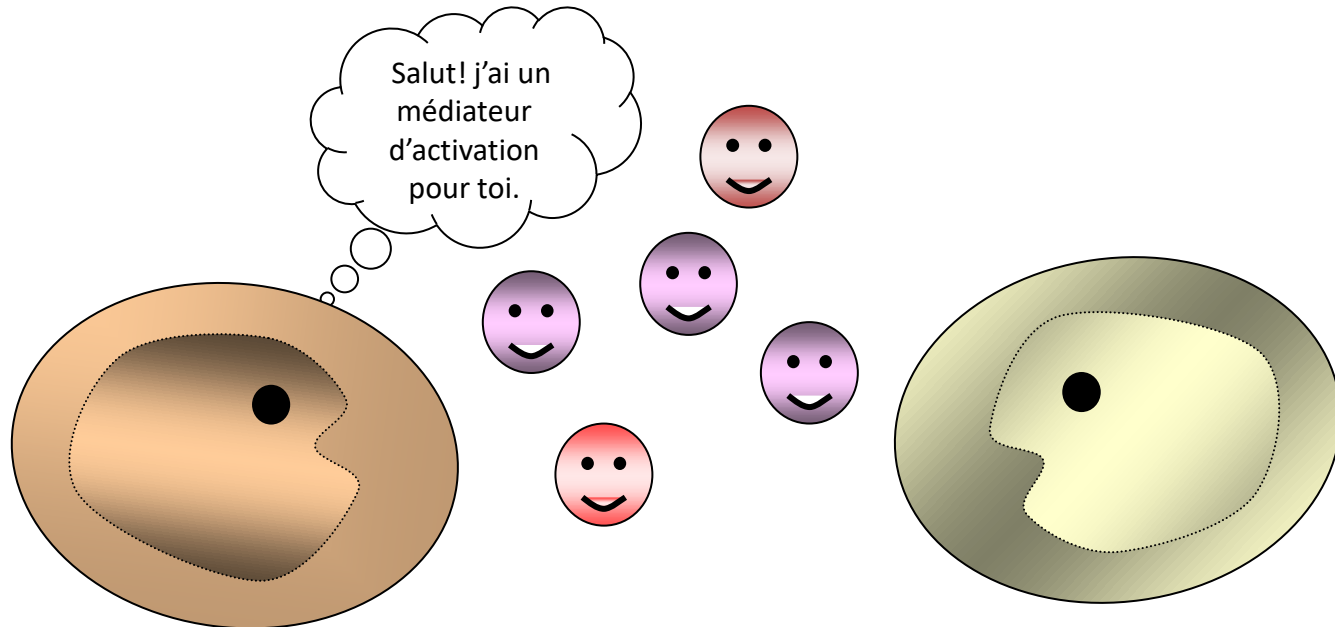
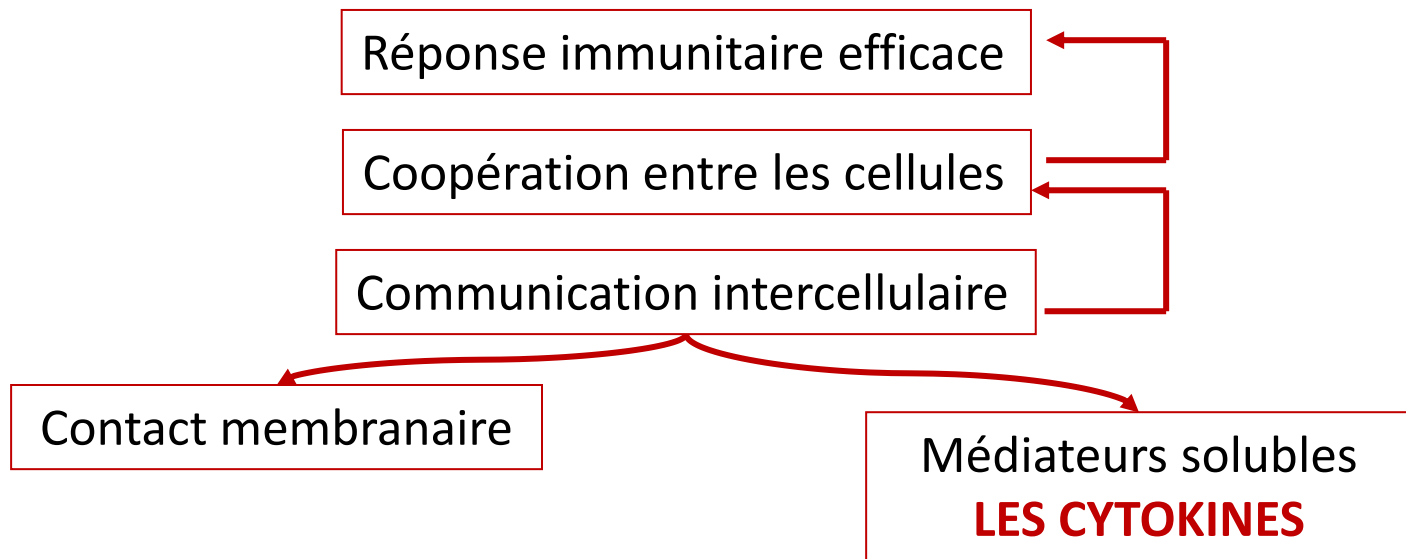
FACULTE DE MEDECINE DALGER
Module d'Immunologie
Cours de 2^{ème} Année Médecine 2020/2021

Les cytokines-chimiokines et leurs récepteurs

Dr. IGUERGUESDAOUNE
hamzaiguer@hotmail.fr

02/06/2020

INTRODUCTION



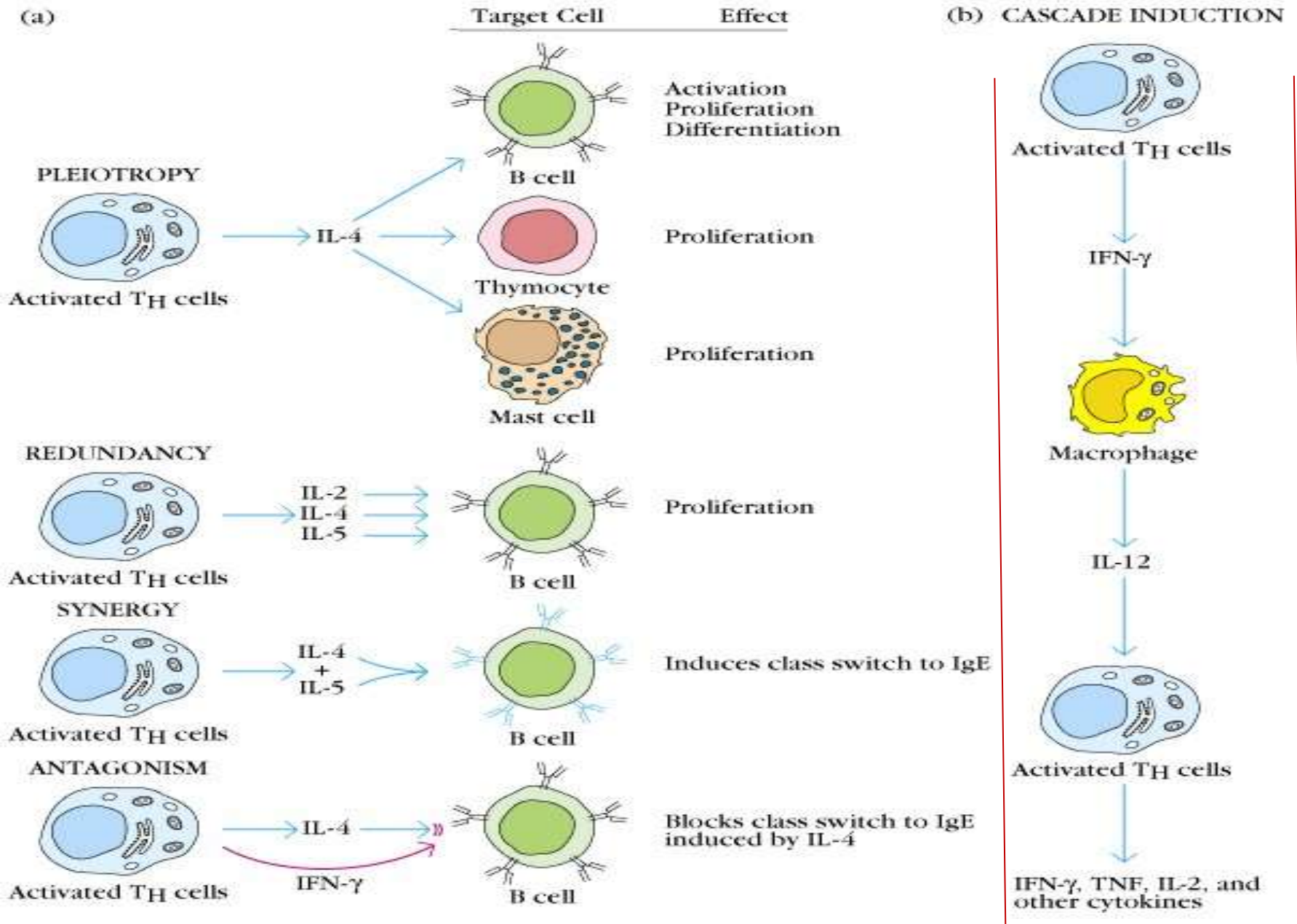
Lymphokines \Rightarrow monokines \Rightarrow interleukines \Rightarrow cytokines et chimiokines

- glycoprotéines de **faibles** PM = **8 à 80 KDa**
- synthèse inductible sans spécificité antigénique \Rightarrow sécrétion
- cellules immunitaires et non immunitaires
- action via des **récepteurs** spécifiques sur les cellules cibles
- interaction cyk/Rc \Rightarrow **signal** \Rightarrow transcription de gènes d'autres cyk, de récepteurs ou des protéines \Rightarrow activités biologiques de la cellule cible

- interaction cyk/Rc \Rightarrow **effets variés**:
 - activation, prolifération et différenciation cellulaire
 - contrôle de l'hématopoïèse
 - participation à la réaction inflammatoire
- **Interleukines (IL-1 à IL-33)**
- **Interférons : type I (α , β), type II (γ),**
- **Tumor Necrosis Factors (TNF α , TNF β)**
- **Les chimiokines**

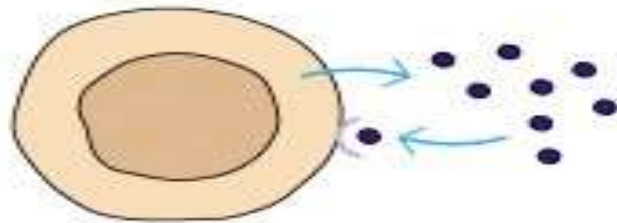
- **Pléiotropie** = une cyk → plusieurs cellules → plusieurs effets biologiques;
- **Redondance** = plusieurs cyk → le même effet biologique;
- **induction de** cascade: cellule 1 → cyk 1 → cellule 2 → cyk 2 → cellule 3
- Effets **synergiques** ou **antagonistes**;
- Très forte affinité cyk/Rc à très faibles concentrations (picomole);
- Synthèse locale, de novo et demi vie courte (quelques heures) ⇒ action surtout **autocrine** ou **paracrine**, très rarement **endocrine**.

CARACTERES COMMUNS DES CYTOKINES

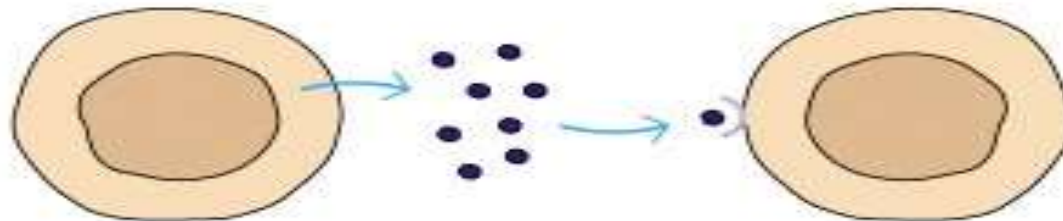


CARACTERES COMMUNS DES CYTOKINES

(b)

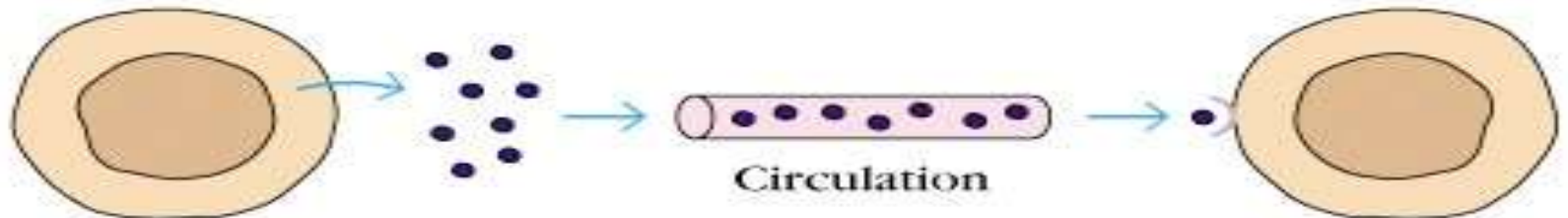


Autocrine action



Paracrine action

Nearby cell



Endocrine action

Distant cell

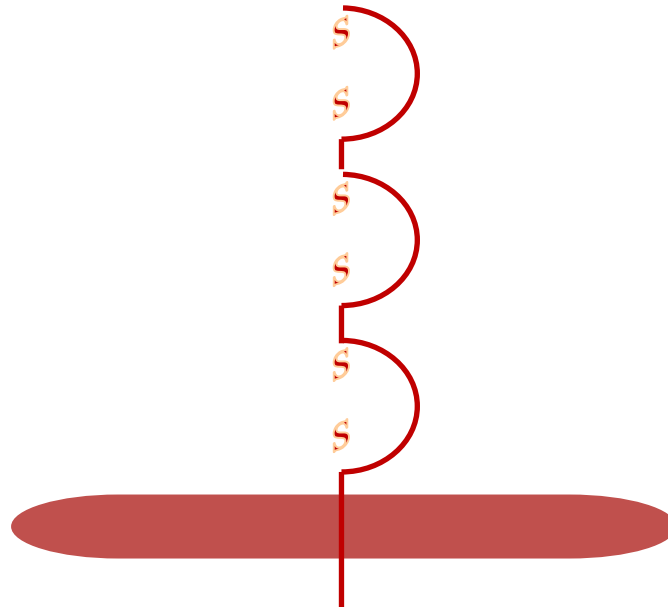
- glycoprotéines transmembranaires;
- une partie extracellulaire, une partie transmembranaire et d'une portion intracellulaire, plus ou moins longue dépourvue d'une activité tyrosine kinase intrinsèque;
- structuralement très divers.

- **cinq familles de récepteurs:**

- récepteurs de la superfamille des immunoglobulines ;
- famille des récepteurs de cytokines de classe I :
famille des récepteurs des hématopoïétines;
- famille des récepteurs de cytokines de classe II :
famille des récepteurs des IFNs;
- famille des récepteurs des TNFs;
- famille des récepteurs de chimiokines.

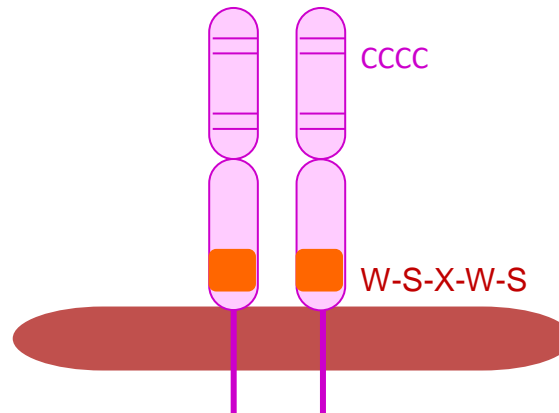
① récepteurs de la superfamille des Igs:

- organisation en domaines Ig-like;
- récepteurs de l'IL-1, IL-18, IL-33, EGF, PDGF et M-CSF....
- possèdent une activité tyrosine kinase intrinsèque dans leur domaine intracellulaire sauf pour Rc de l'IL-1.



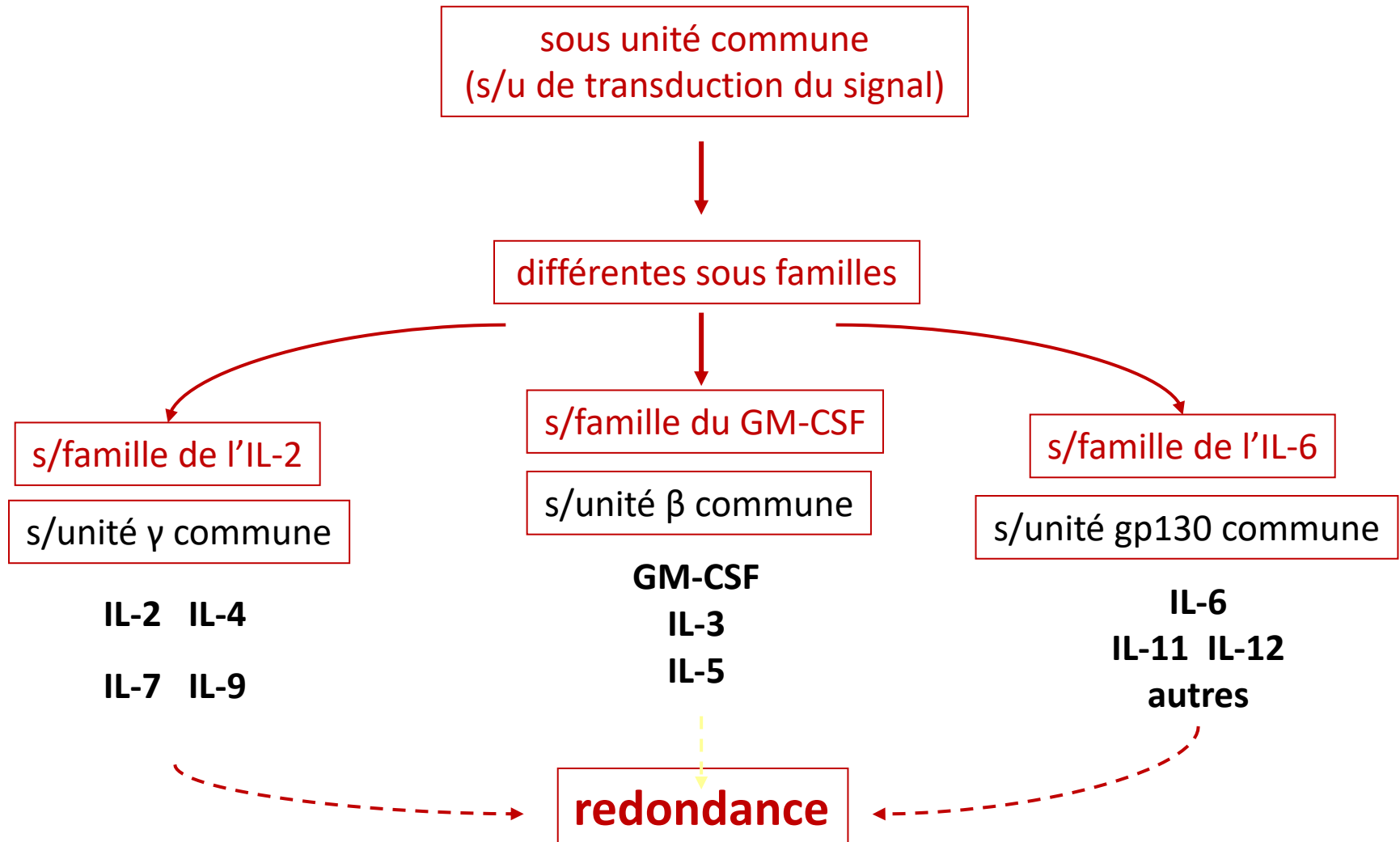
② famille des récepteurs de cytokines de classe I : famille des récepteurs des hématopoïétines +++ :

- possèdent dans leur partie extracellulaire (NH2 terminale), des motifs de séquences d'acides aminés conservés, constitués de 4 résidus cystéine (CCCC), et d'un motif Tryptophane-Sérine-X-Tryptophane-Sérine (W-S-X-W-S);
- ces récepteurs sont **dépourvus** d'une activité tyrosine kinase intrinsèque;
- cette famille compte les récepteurs de l'IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 21...; GM-CSF ; G-CSF ...



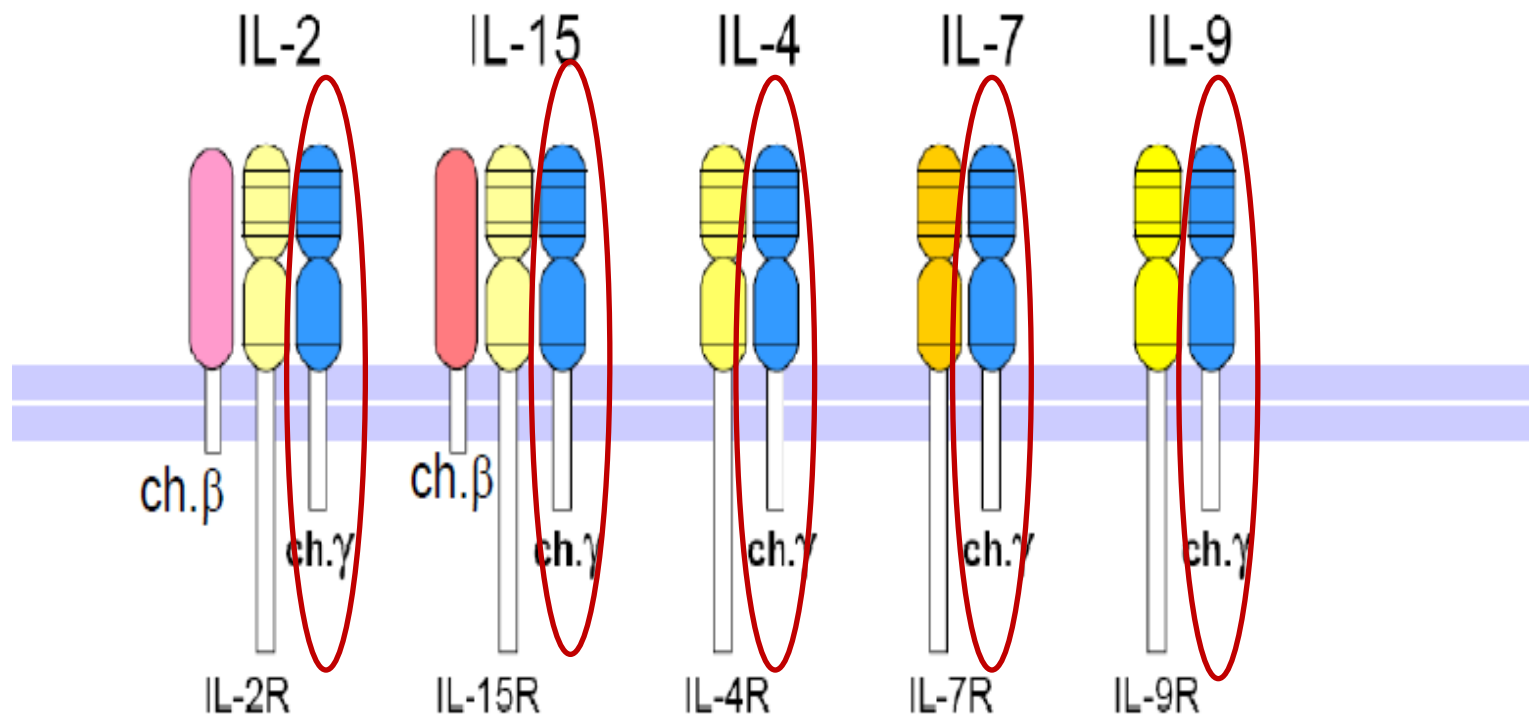
LES RECEPTEURS DES CYTOKINES

- ② famille des récepteurs de cytokines de classe I : famille des récepteurs des hématopoïétines:



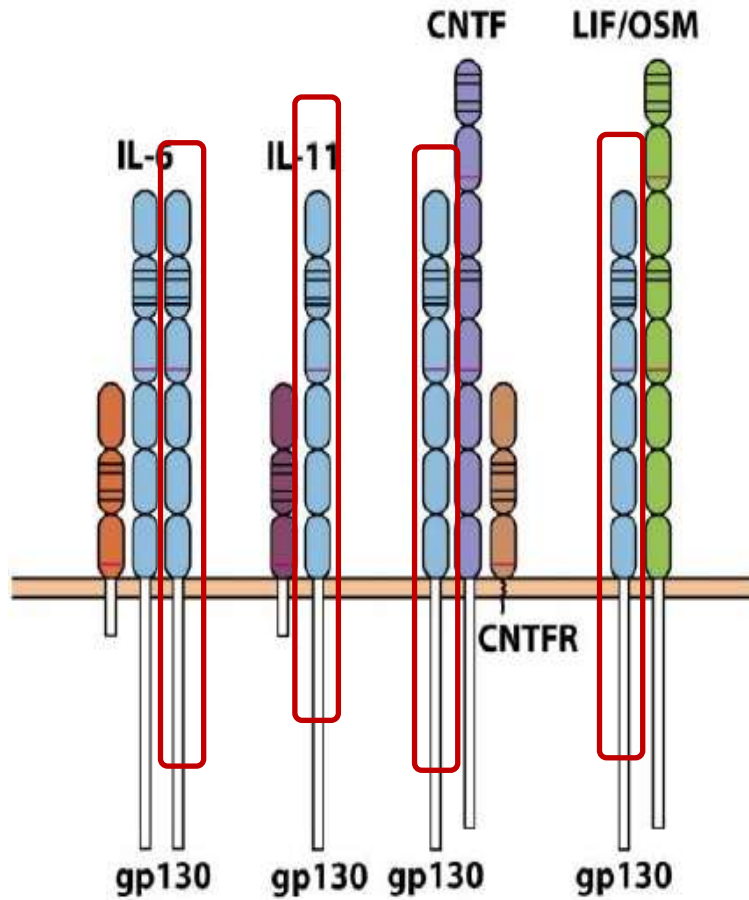
LES RECEPTEURS DES CYTOKINES

les récepteurs de la sous classe IL-2 partagent une chaîne γ

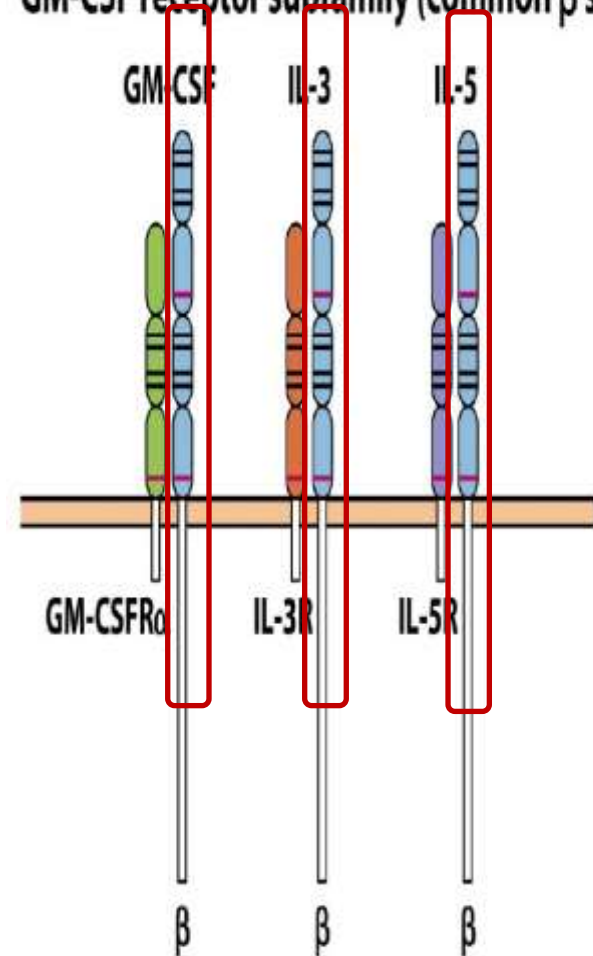


LES REPECTEURS DES CYTOKINES

IL-6 Receptor subfamily (common gp130 subunit)

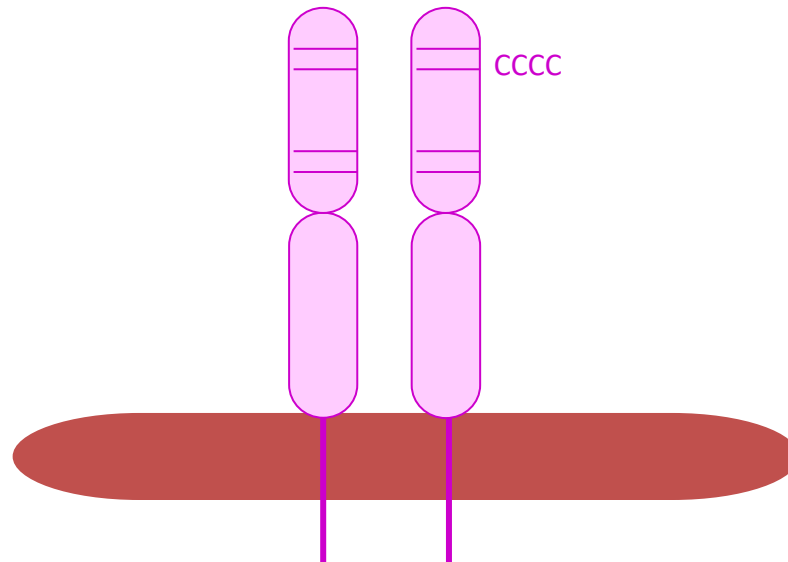


GM-CSF receptor subfamily (common β subunit)



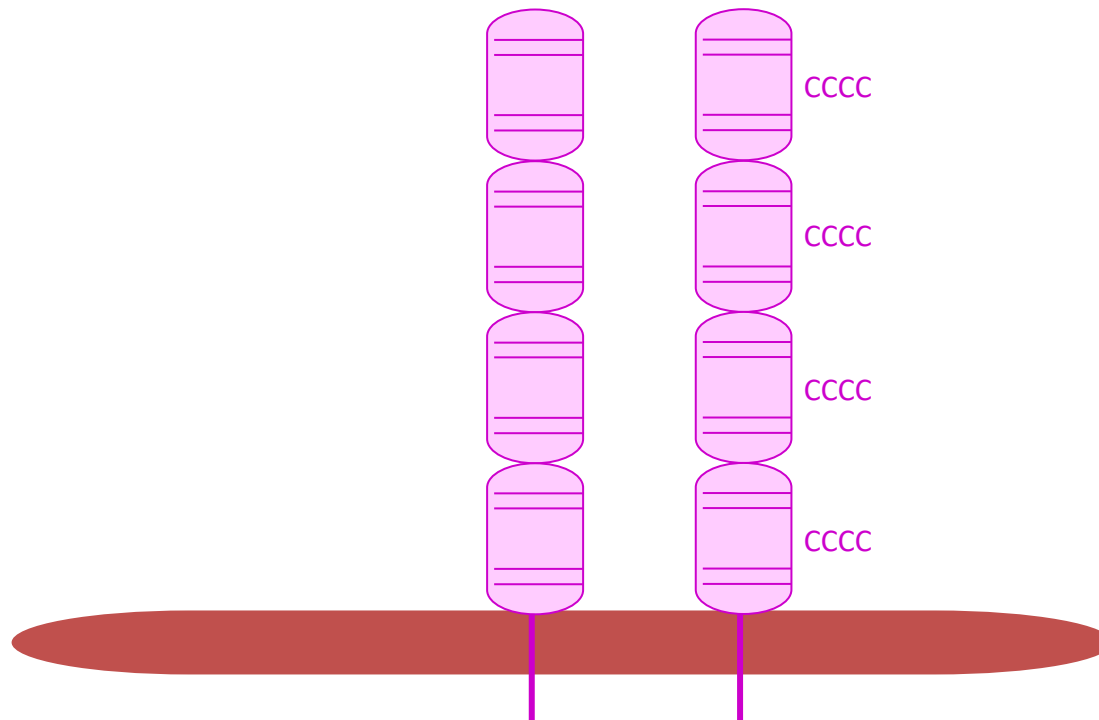
③ Famille des récepteurs de cytokines de classe II: famille des récepteurs des IFNs:

- possèdent dans leur partie extracellulaire (NH2 terminale), des motifs de séquences d'acides aminés conservés, constitués de 4 résidus cystéine (CCCC).
- récepteurs des IFNs et de l'IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26



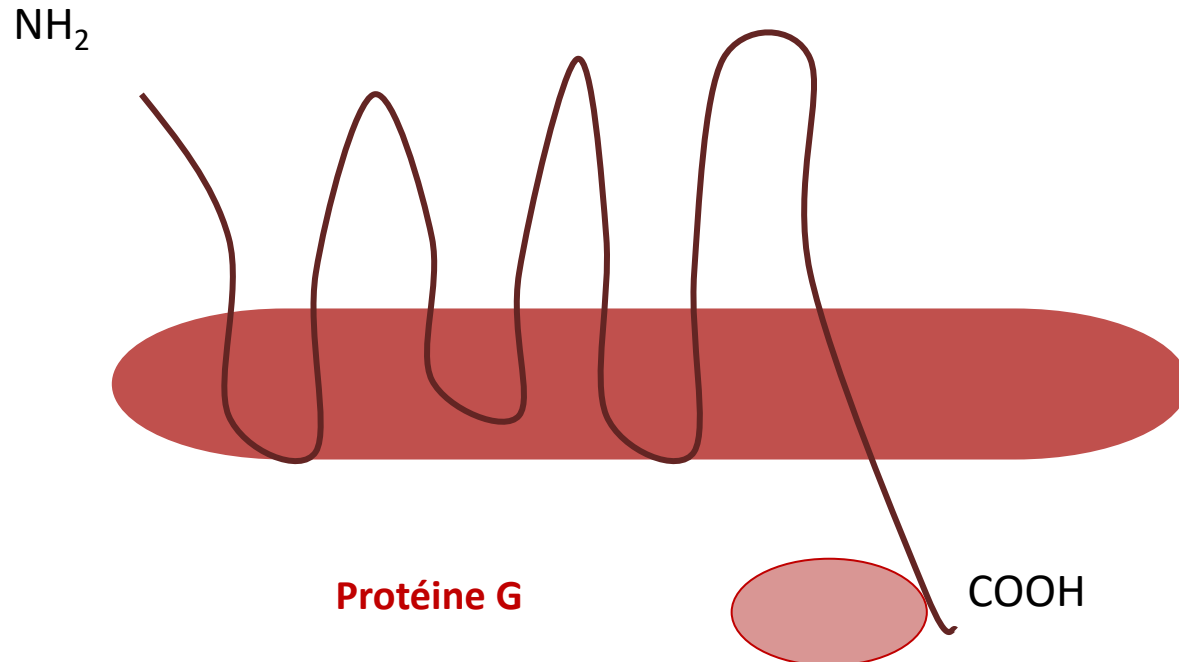
④ famille des récepteurs des TNFs:

- la partie extracellulaire de ces récepteurs comporte des domaines répétitifs riches en cystéine.

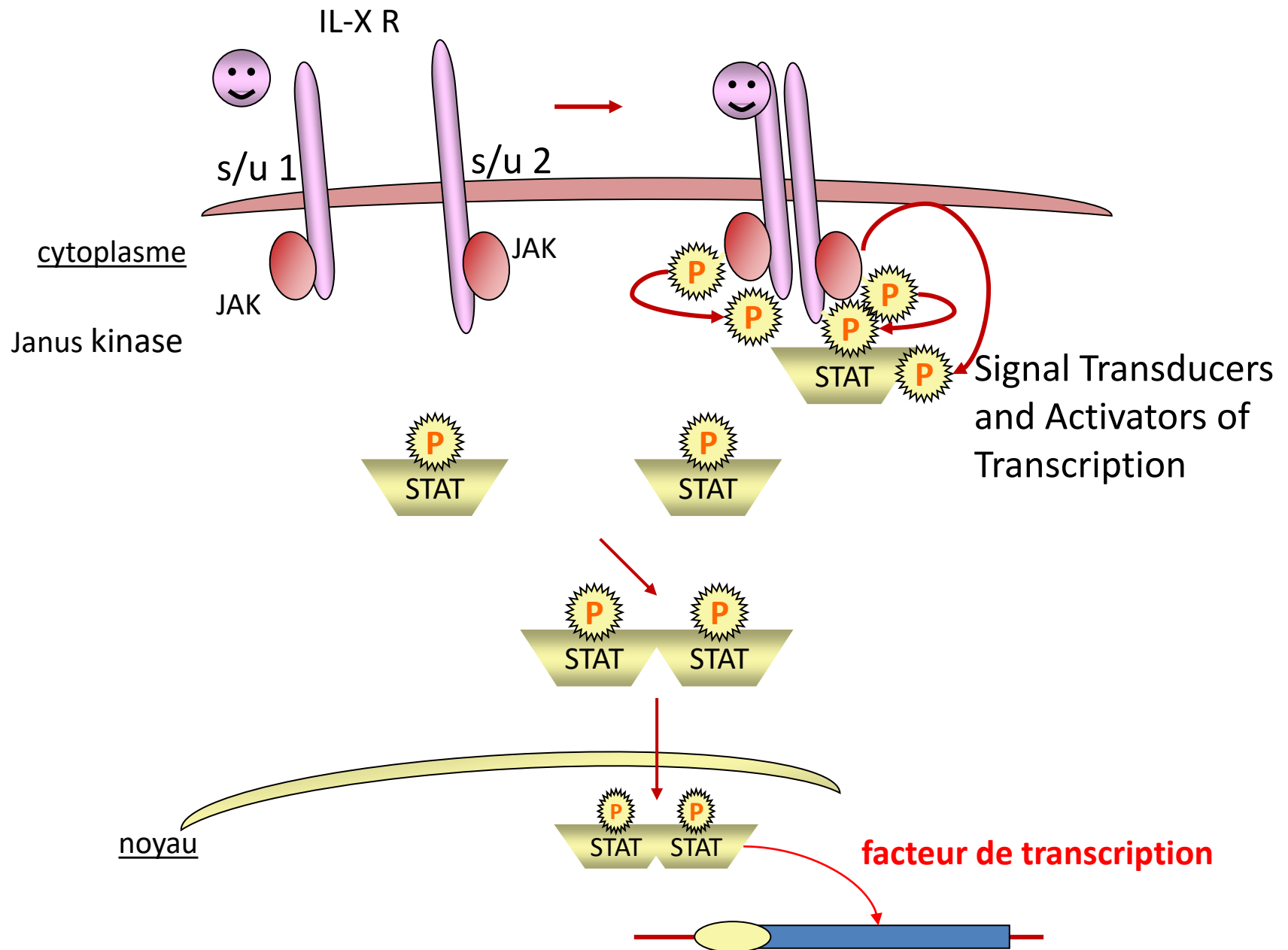


⑤ famille des récepteurs des chimiokines:

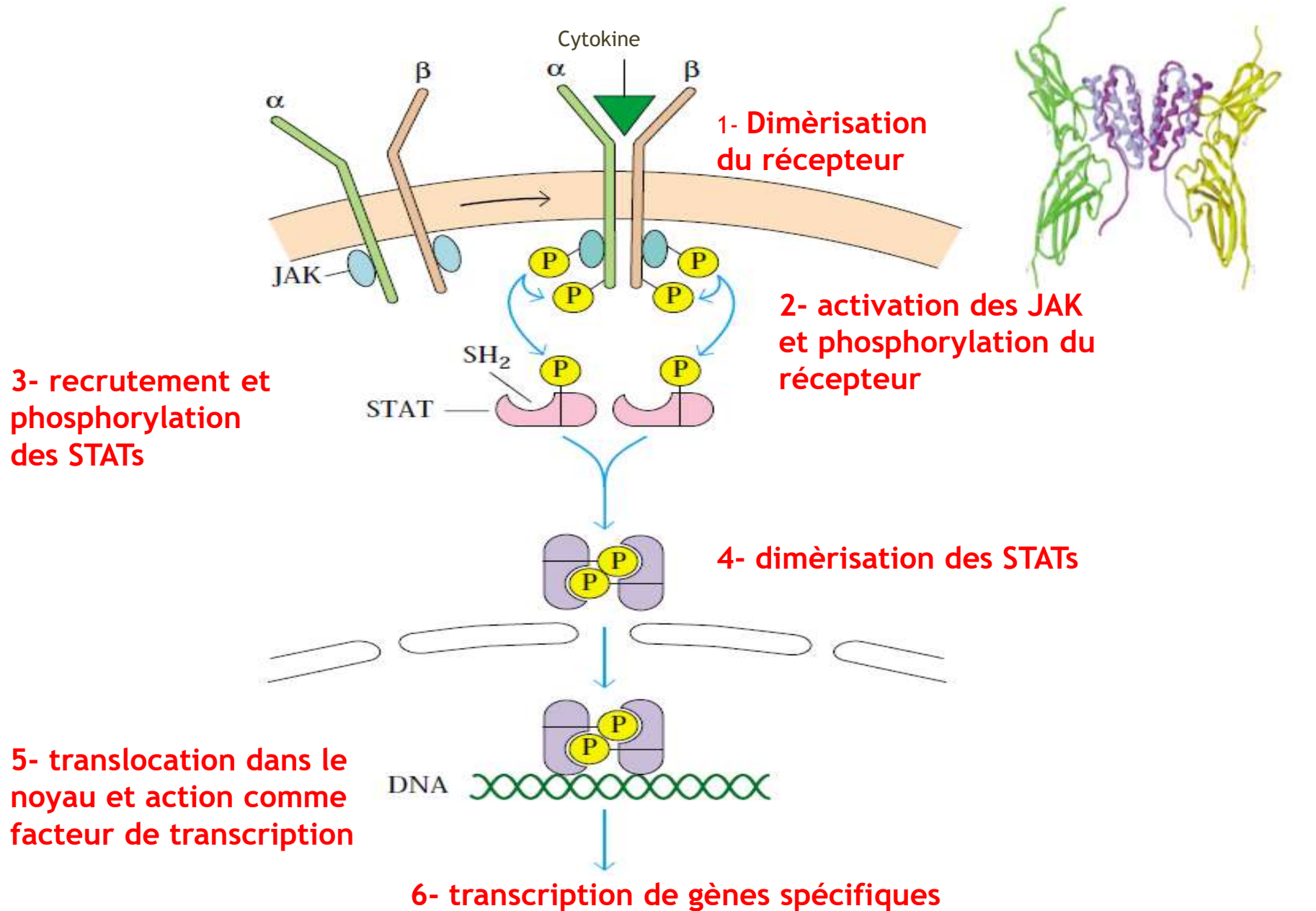
- 7 jonctions transmembranaires;
- couplage à une protéine cytoplasmique, pour la transduction du signal (protéine G).
- récepteur de I-IL-8



MODALITÉS DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL



MODALITÉS DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL



IL-1

✓ **Cellules productrices:** monocytes, macrophages activés

deux formes : **IL-1 α** et **IL-1 β**

✓ **Effets biologiques:**

- à faible dose: Induit la synthèse de l'IL-6 et du TNF α et la production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP)

- à forte dose : pyrogène, cachectisant

- favorise l'adhérence des leucocytes aux endothéliums vasculaires

-augmente la phagocytose et l'activité anti-microbienne

✓ **Inhibiteurs:**

- glucocorticoïdes, prostaglandines

- IL-10

- IL-1Ra : (**forme soluble**)**produit** par les mêmes cellules que l'IL-1, avec un décalage de quelques heures, se fixe aux mêmes récepteurs, inhibition par compétition

Cyk pro
inflammatoire

IL-18

✓ Cellules productrices:

- cellules immunitaires: T, B, CD, MΦ
- cellules non immunes: keratinocytes, ostéoblastes, cellules endothéliales et épithéliales

NB : IL-18 BP forme soluble = antagoniste

✓ Effets biologiques:

- agit en synergie avec l'IL-12 pour la réponse Th1 et la production de l'IFN γ
- l'IL-18 est une cytokine amplificatrice des réponses Th1 ou Th2 selon l'environnement cytokinique

Cyk Th1 et
Th2

IL-33

✓ Cellules productrices:

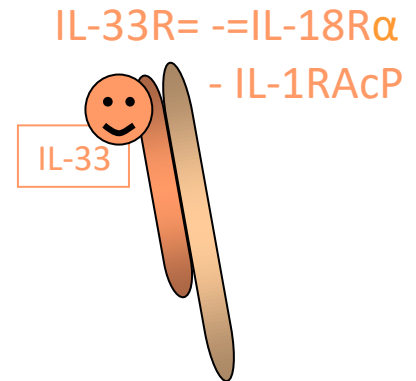
- MΦ, CD, cellules épithéliales, keratinocytes, fibroblastes

✓ Cellules cibles:

récepteur exprimé sur les Th2 et les mastocytes

✓ Effets biologiques:

- amplification de la réponse Th2 par induction de la synthèse des cytokines Th2



Cyk Th2

IL-2

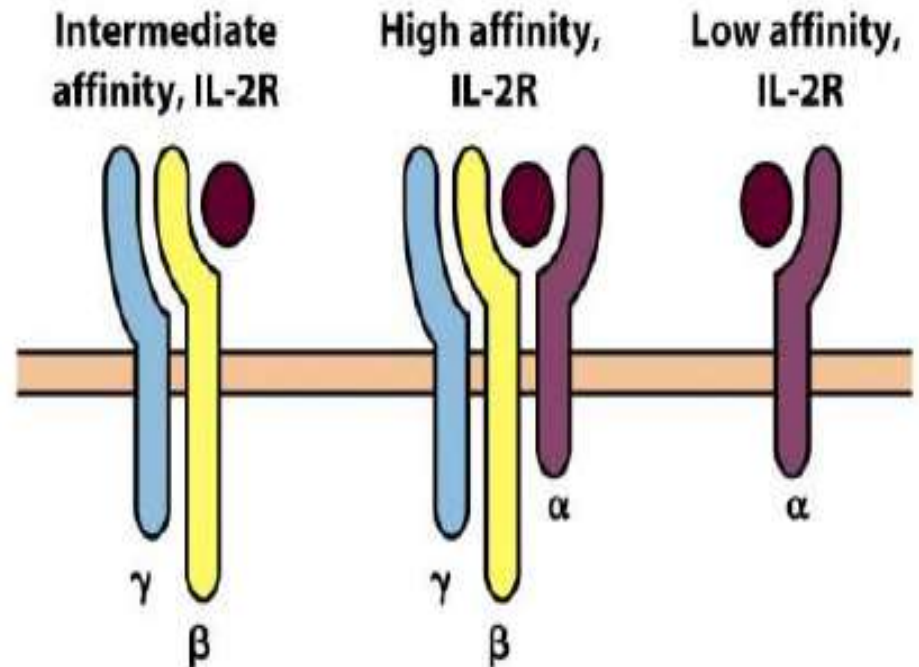
✓ **Cellules productrices:** **LT activés** et les cellules NK

✓ **Le récepteur :** trois sous/unités (α, β, γ)

chaîne α de l'IL2R = marqueur d'activation **CD25+++**

✓ **Effets biologiques:**

- expansion clonale des LT (prolifération)
- différenciation des LB en plasmocytes
- augmentation de l'activité cytotoxiques des NK
- Amplification de l'activation des Mn
- Induction de la production d'IFN γ



Chaîne γ du récepteur de l'IL-2 (CD132)

- Chaîne commune à plusieurs récepteurs
- Le déficit génétique de la chaîne γ provoque un déficit immunitaire combiné sévère : SCID

IL-4

- ✓ **Cellules productrices:** **lym Th2** et les basophiles
- ✓ **Effets biologiques:**
 - activation et différenciation des LB en plasmocytes
 - rôle dans la commutation isotypique en IgG1 et **IgE**
 - augmente l'expression du CD23 membranaire (Fcε RII)
 - agit en synergie avec IL-9 et IL-13 pour la génération des mastocytes et des basophiles
 - cytokine anti-inflammatoire en inhibant la production des cytokines inflammatoires par les Mn

Cyk Th2

IL-7

✓ **Cellules productrices:**

- cellules stromales de la moelle osseuse,
- cellules thymiques et les cellules du foie fœtal

✓ **activités biologiques:**

- prolifération des pro-B en pré-B
- prolifération des thymocytes

**Cyk de
l'hématopoïèse**

IL-9

- ✓ **Cellules productrices**
les lymphocytes T CD4+ activés
- ✓ **activités biologiques:**
 - prolifération des progéniteurs érythrocytaires
 - prolifération des thymocytes

Cyk de
l'hématopoïèse

IL-13

- ✓ **Cellules productrices**
les lymphocytes Th2
- ✓ **Activités biologiques:**
 - IDEM IL-4

Cyk Th2

IL-15

✓ **Cellules productrices**

- cellules dendritiques principalement
- cellules stromales de la moelle osseuse
- macrophages

✓ **Activités biologiques:**

- expansion et prolifération des cellules NK
- interactions entre les macrophages et les cellules NK

**Cyk de la RI innée
et Th1**

IL-21

✓ **Cellules productrices**

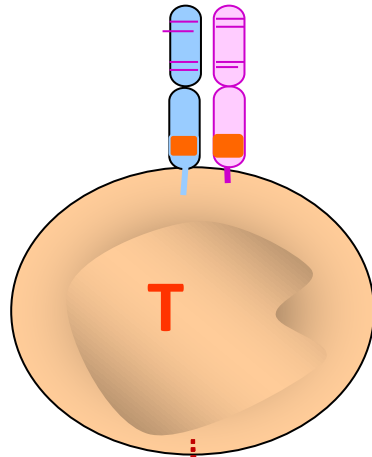
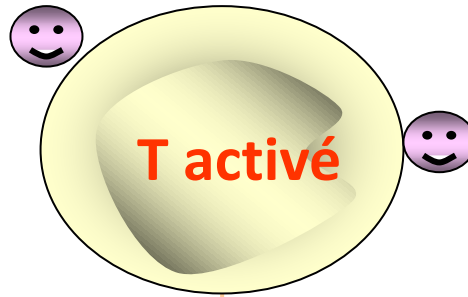
- lymphocytes T activés

✓ **activités biologiques:**

- expansion et prolifération des cellules NK
- interactions entre les macrophages et les cellules NK
- IL-21: facteur régulateur de la balance IgE/IgG4 ⇒ protection contre l'atopie

Cytokines de la famille de l'IL-2

IL-21

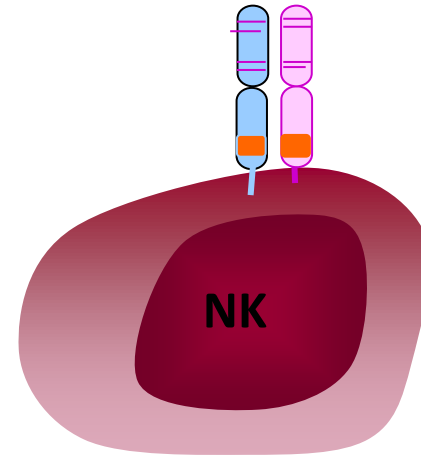


costimulation

Prolifération +/-

transcription
de gènes de
molécules
IL-12R β
IL-18R

production
d'IFN γ



expansion des
NK matures

IL-15

production
d'IFN γ

augmentation de
l'activité
cytotoxique

~~ontogenèse~~

IL-3

✓ **Cellules productrices**

- lymphocytes T activés : Th1 et CTL,
- cellules NK,
- basophiles et Mastocytes.

✓ **Récepteur:** deux chaines dont une est la chaine β (CD131)

✓ **Activités biologiques:**

- survie et prolifération des cellules souches multipotentes,
- différenciation des Mastocytes.

**Cyk de
l'hématopoïèse**

IL-5

✓ **Cellules productrices**

- lymphocytes Th2,
- basophiles et Mastocytes.

✓ **Récepteur:** deux chaînes dont une est la chaîne β (CD131)

✓ **Activités biologiques**

- différenciation des LB activés
- commutation isotypique IgA
- agit en synergie avec l'IL-4 pour la production d'IgE
- croissance et différenciation des précurseurs des éosinophiles +++



Cyt Th2

IL-6

✓ Cellules productrices:

✓ PNN, fibroblastes, ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales, microglie
LTh2 et LB activés

✓ Effets biologiques: **facteur de Switch**

- production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP)
- pyrogène
- favorise l'adhérence des leucocytes aux endothéliums vasculaires
- activation des cellules souches hématopoïétiques en synergie avec IL-3
- prolifération des LTh et des CTL en synergie avec l'IL-2

**Cyk pro
inflammatoire**

IL-10

✓ **Cellules productrices:**

-les LTh2, les Mn/M Φ et les CPA

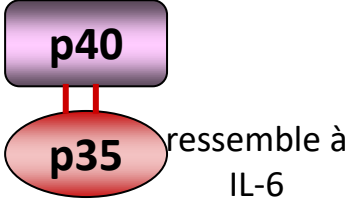
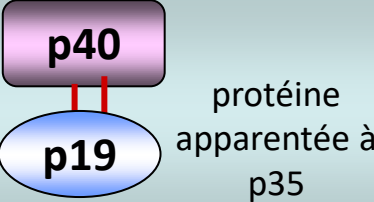
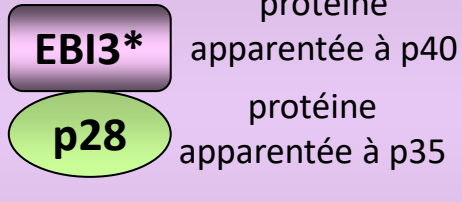

✓ **Activités biologiques:**

- diminue la réponse Th1 (diminue l'IFN γ) et la réponse inflammatoire

- induit le switch IgA en synergie avec l'IL-5

**Cyk anti-
inflammatoire
et Th2**

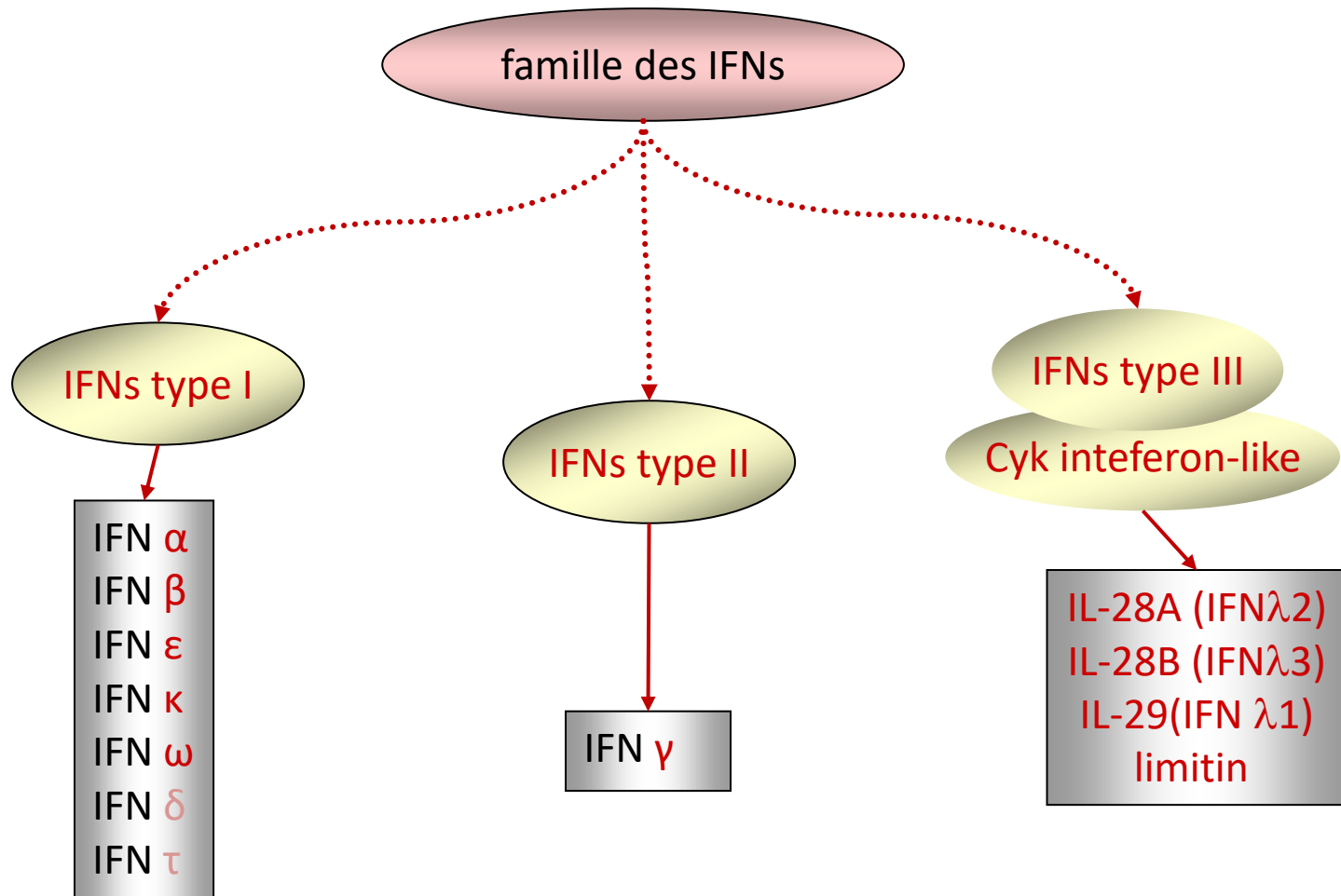
Cytokines de la famille de l'IL-12

	IL-12	IL-23	IL-27
Structure			
Récepteur*	IL-12Rβ1 IL-12R β2 → STAT4 gp130	IL-12Rβ1 IL-23R → STAT4 gp130	WSX1 → STAT4 gp130
Cellules productrices	CPA (CD et MΦ)	cellules dendritiques	CPA (synthèse précoce)
Fonctions biologiques	<ul style="list-style-type: none"> - orientation réponse Th1; - maintien de la réponse Th1; - production de l'IFNγ; - stimulation des NK. 	<ul style="list-style-type: none"> - orientation et maintien réponse Th1; - prolifération des T mémoires; - production modérée de IFNγ; 	<ul style="list-style-type: none"> - initiation précoce d'une réponse Th1, mais pas son maintien; - l'IL-27R exprimé ++ sur Th0, et pas sur Th1 et Th2; - production d'IFNγ; - Prolifération des clones naïfs mais pas des mémoires.

* EBI3 = Epstein-Barr virus induced molécule 3

* Famille des récepteurs des cytokines de type I s/famille IL-6(s/u gp130).

Cytokines de la famille des interférons



IFN type I: IFN α et IFN β

✓ IFN α :

Cellules productrices:

produit par les cellules hématopoïétiques, macrophages et cellules NK

✓ IFN β : produit par les fibroblastes et les cellules épithéliale

✓ **Même récepteur**

✓ **Activités biologiques:**

- action antivirale et antiproliférative
- stimulation de l'activité des cellules cytotoxiques NK et CTL
- augmentation de l'expression des molécules HLA de classe I et pas celles de classe II

**Cyk de la réponse
immunitaire innée**

IFN type II: IFN γ

✓ Cellules productrices:

- les Th1, les cellules NK et les CTL


✓ Activités biologiques:

- faible activité antivirale
- induit expression de HLA classe I et II
- induit différenciation des Mn en macrophages
- production des dérivés oxygénés, du monoxyde d'azote et d'autres voies bactériolytiques



Cyt Th1

1. **TNF α = cachectine**
 - produit par Mn et macrophages
2. **TNF β = lymphotoxine α (LT α)**
 - produit par les LT et les lignées lymphoblastoïdes B
3. **LT β = lymphotoxine β**



Cytokine pro-
inflammatoire

✓ **Activités biologiques:**

- médiateur principal des réponses de l'hôte vis à vis des bactéries Gram- (LPS)

- **à Faible concentration:**

- Augmente l'adhésion des endothéliums vasculaires aux leucocytes
- Activation des neutrophiles
- Stimulation des monocytes/Macrophages (IL-1, IL-6)

- **à Forte concentration et passage dans le sang:**

- Entraîne la fièvre
- Augmente la sécrétion de l'IL-1 et l'IL -6 dans la circulation
- Induction de l'apparition des protéines de la phase aiguë (CRP)
- Activation de la coagulation

- **à très forte dose ou en cas de grave septicémie à Gram-:**

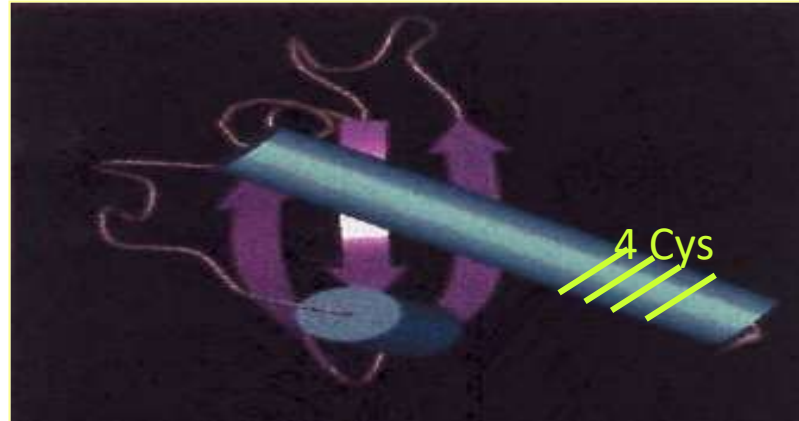
- Dangereux
- Coagulation intravasculaire, hypotension, hypoglycémie...

Les chimiokines = cytokines chimiotactiques constituant une superfamille de molécules solubles :

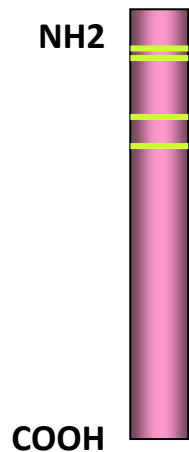
- de nature protéique de petite taille (8 à 12 kDa)
- sécrétées par une grande variété de cellules
- intervenant dans le développement, la différenciation, la distribution anatomique, la circulation et les fonctions effectrices des cellules
- cytokines capables de faire le chimiotactisme

✓ **Chimiotactisme** : la cellule se déplace en direction de concentrations croissantes du chimioattractant.

- ✓ plus de 50 chimiokines répertoriées et classées en 4 familles selon la disposition des deux 1^{ères} cystéines



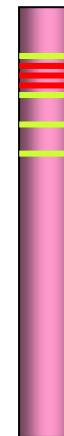
Famille CC (α)+++



Famille CXC (β)+++





Famille CX3C(γ)



Famille C (δ)



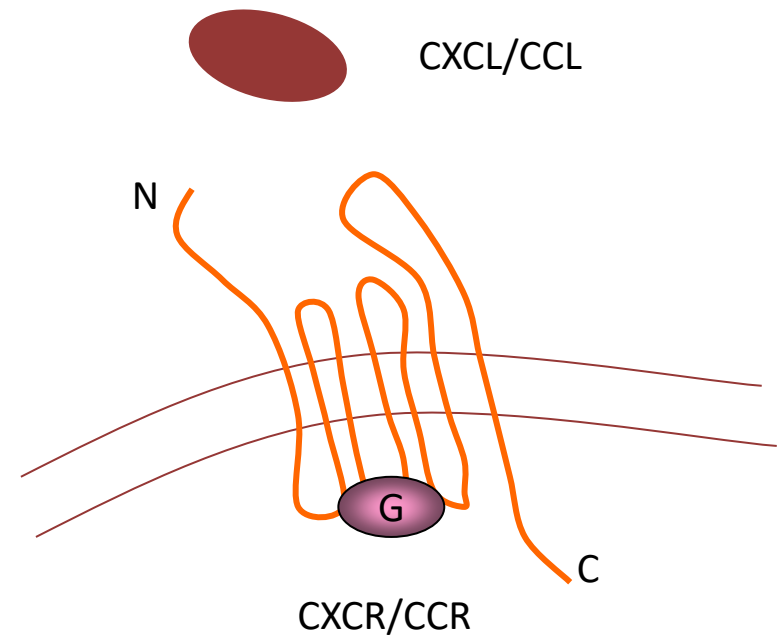
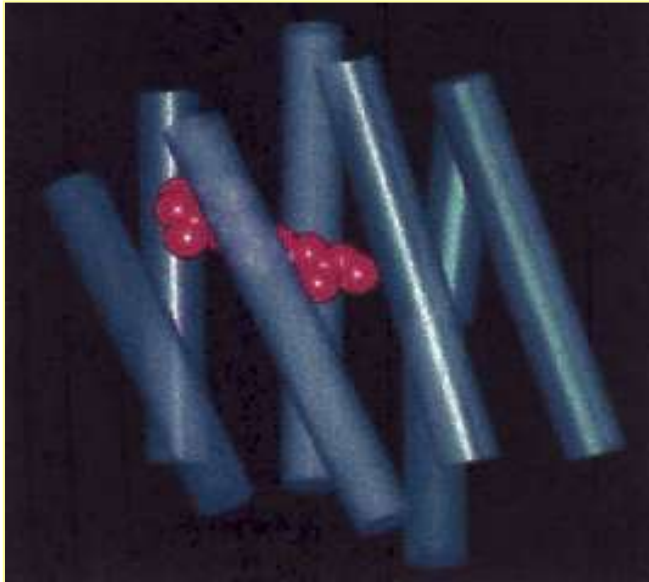
3 grandes catégories de chimiokines :

- ✓ Les chimiokines homéostatiques → intervenant directement dans l'homéostasie et le homing des lymphocytes dans les OLP et leur circulation :
 - * CCR7/SLC et ELC
 - * CXCR5 / BCA-1
 - * CXCR4 / SDF-1 **CONSTITUTIVES**
- ✓ Les chimiokines inflammatoires → aidant au recrutement des cellules au niveau du site de l'inflammation :
 - * CXCR2 / IL-8 et Gro ($\alpha\beta\gamma$)
 - * CCR5 / MIP1 α
 - * CCR2 / MCP1
 - * CCR3 / Eotaxine et RANTES
 - * CX3CR1 / fraktalkine **INDUCTIBLES**
- ✓ Les chimiokines à fonction duale :
 - * CXCR3 / Mig et TAC et IP-10

Cytokines de la famille des **chimiokines**

✓ chaque famille de **récepteurs** interagit spécifiquement avec une famille de chimiokines donnée :

- Les CCR lient les chimiokines CC : 11 récepteurs (CCR1 à CCR11)
- Les CXCR lient les chimiokines CXC : 5 récepteurs (CXCR1 à CXCR5)
- Les CX3CR lient les chimiokines CX3C : 1 seul récepteur (CX3CR1)
- Les XCR lient les chimiokines XC : 1 seul récepteur (XCR1)

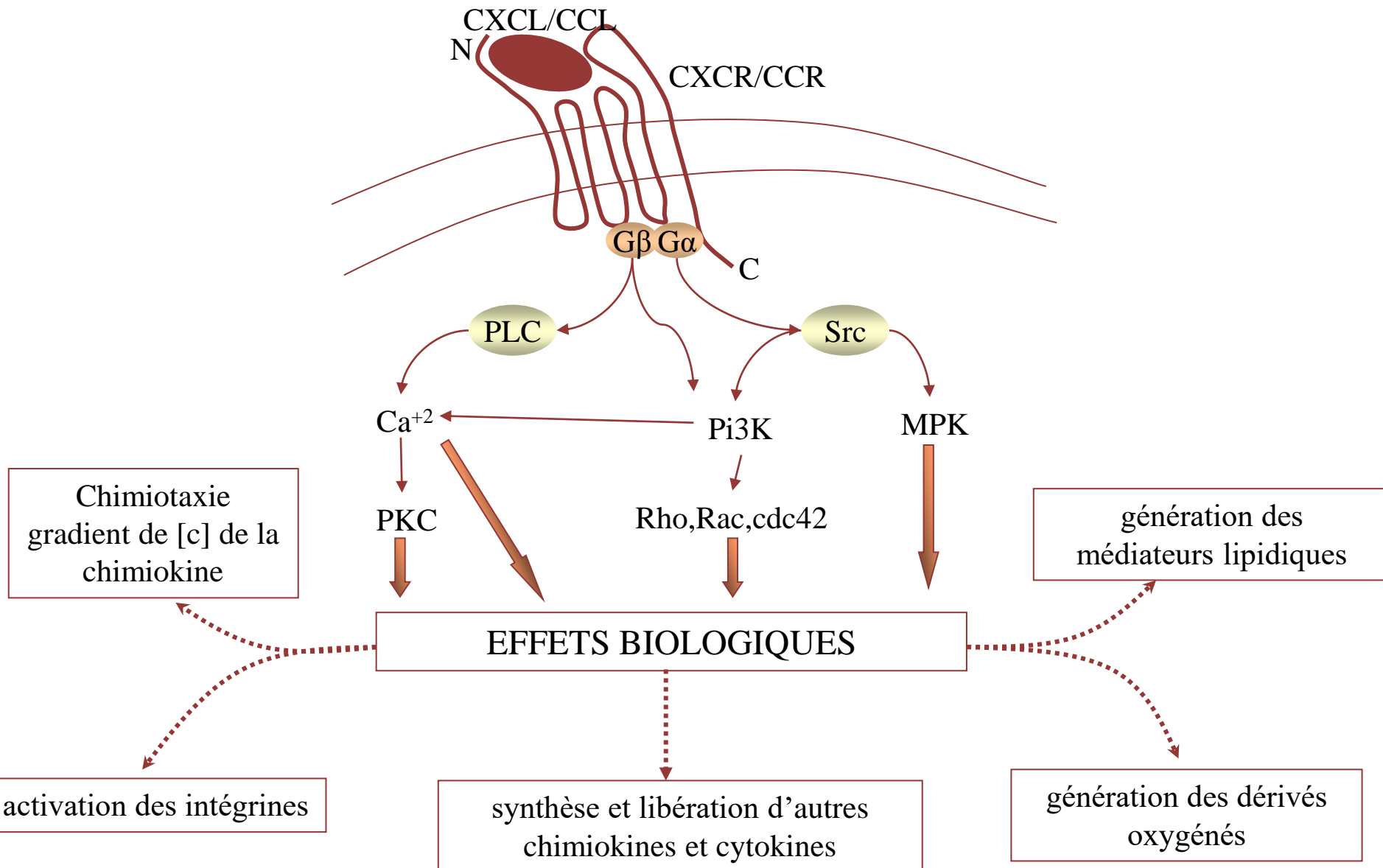


♣ La boucle N-terminale et la 3^{ème} boucle extracellulaire sont responsables de la liaison spécifique avec la chimiokine

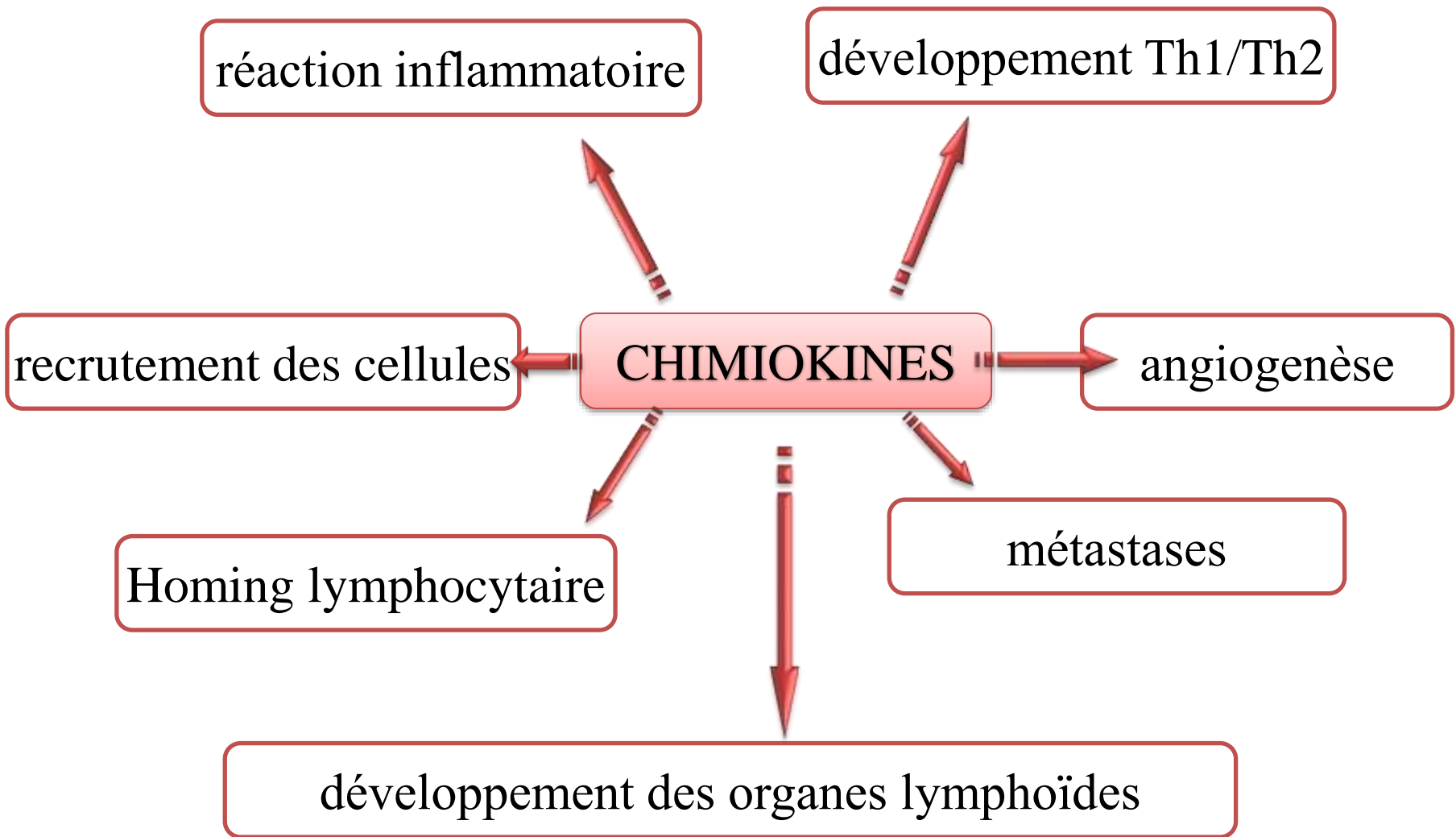
Hétérodimérique qui associe :

- une chaîne Protéique transmembranaire traversant 7 fois la membrane cytoplasmique;
- la Protéine G.

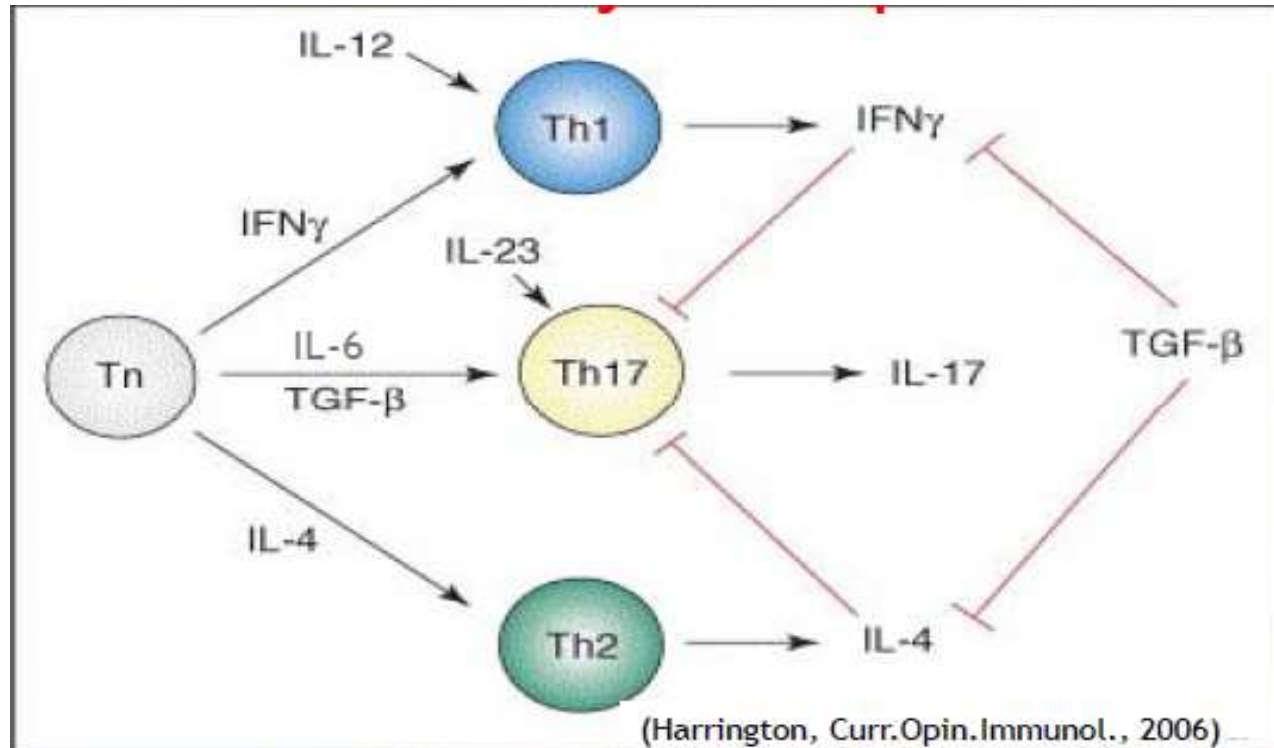
Cytokines de la famille des **chimiokines**



Cytokines de la famille des **chimiokines**



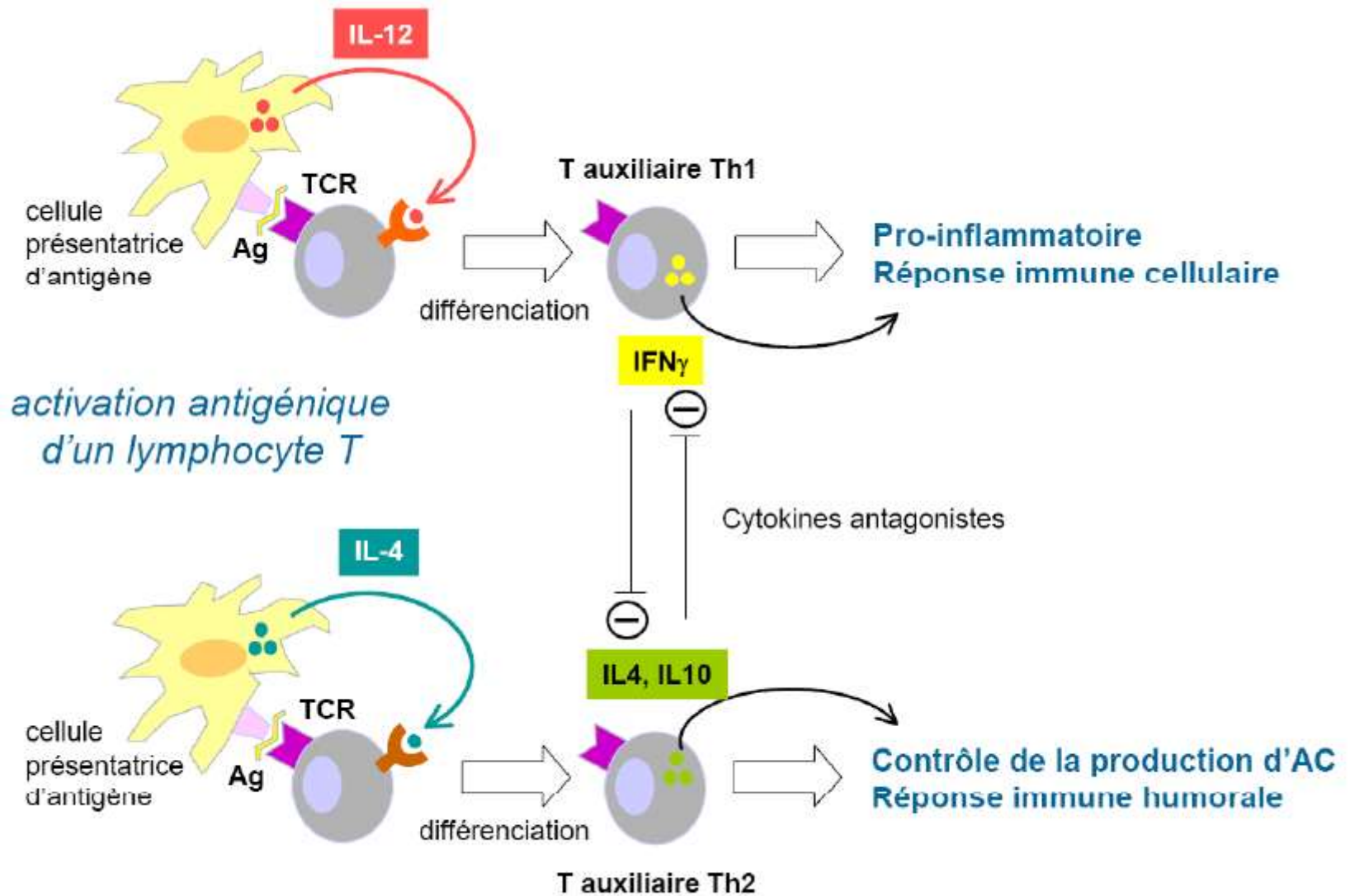
- ✓ **IL-17A → IL-17F**, IL-17A en est le prototype, **IL-17E = IL-25**
- ✓ Nouvelles population des lymphocytes T : **TH17**



- ✓ Cytokines Th1 et Th2 inhibent le développement des Th17
- ✓ TGF β requis pour le développement des Th17:
 - action indirecte, car lève l'inhibition par IFN γ et IL-4
 - action directe sur la différenciation des CD4 naïfs en Th17

Activités Biologiques des cytokines

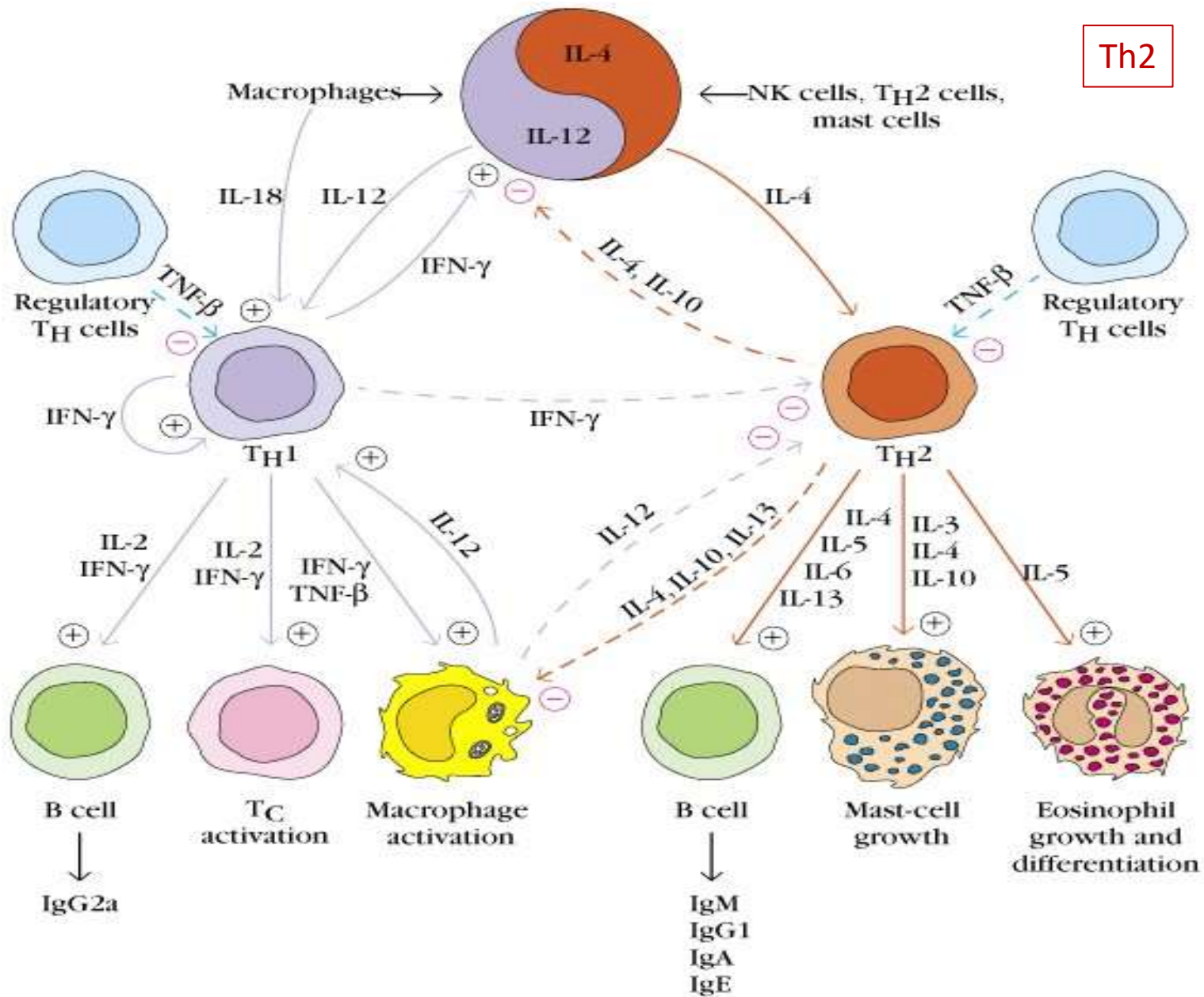
DICHOTOMIE TH1/TH2



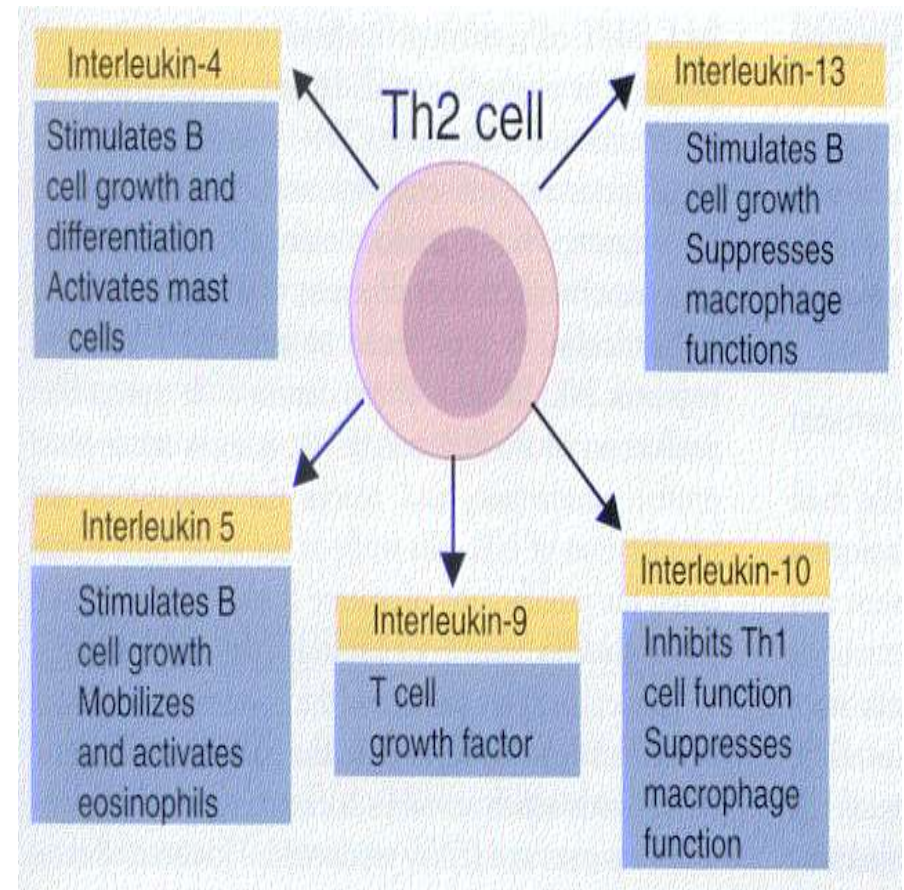
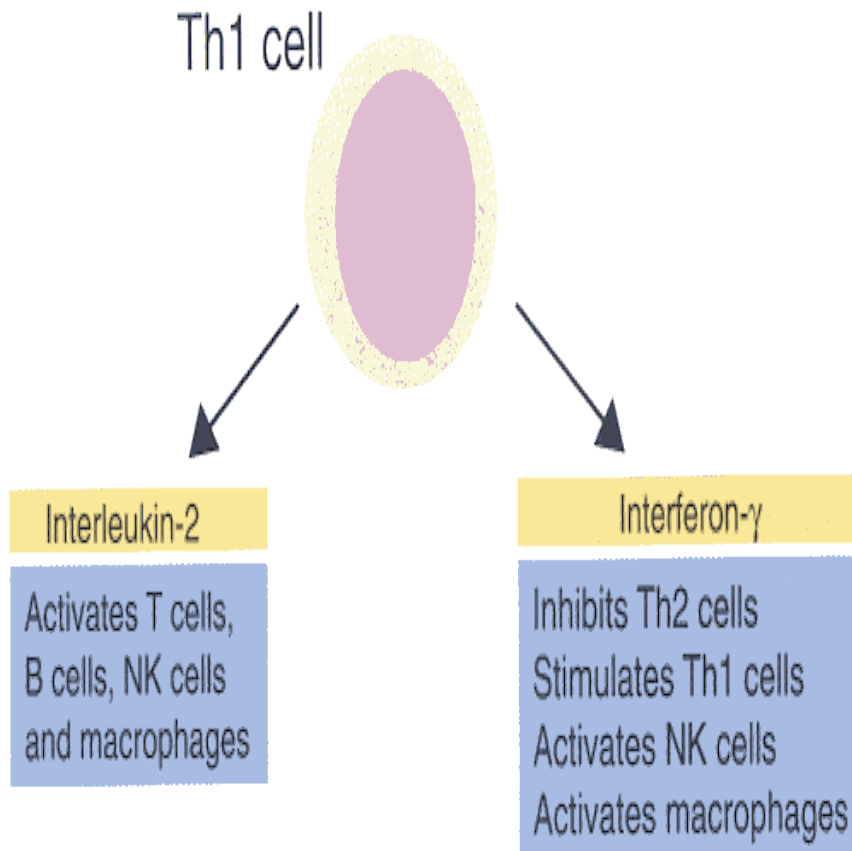
DICHOTOMIE TH1/TH2

Th1

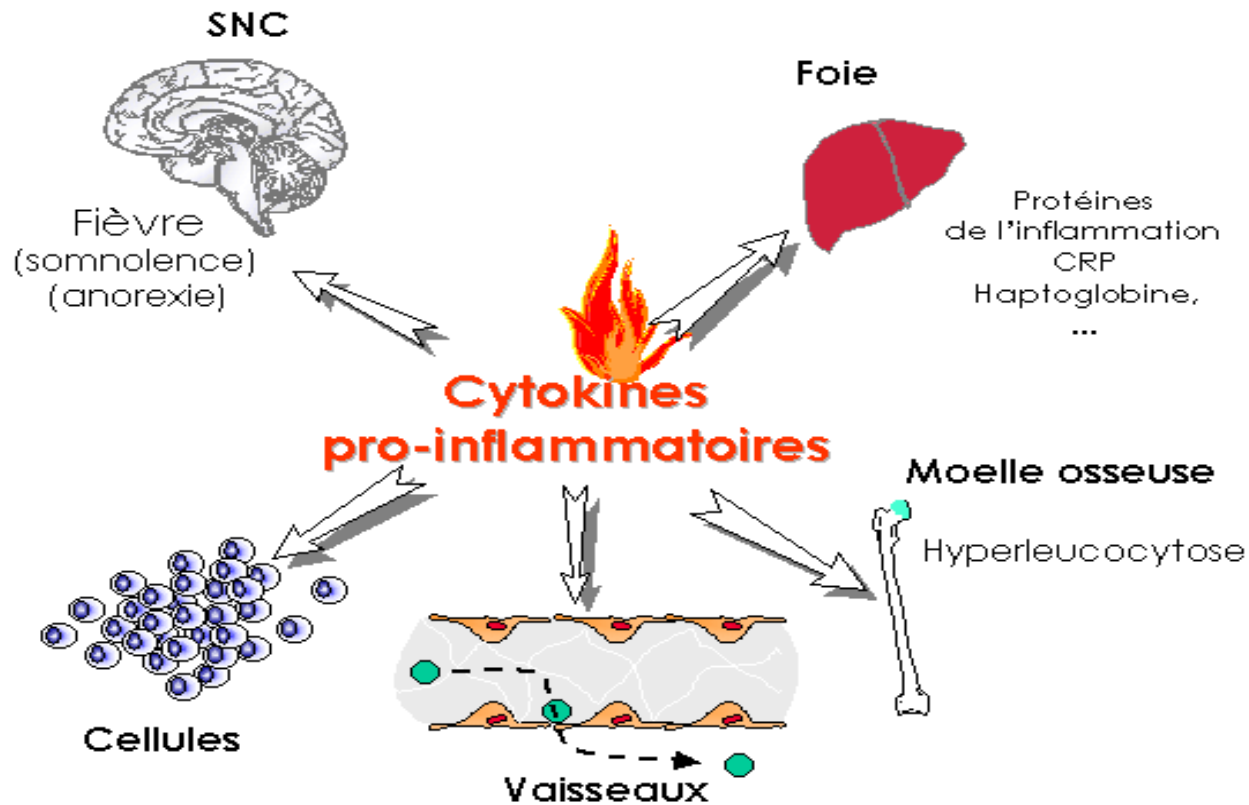
Th2



DICHOTOMIE TH1/TH2



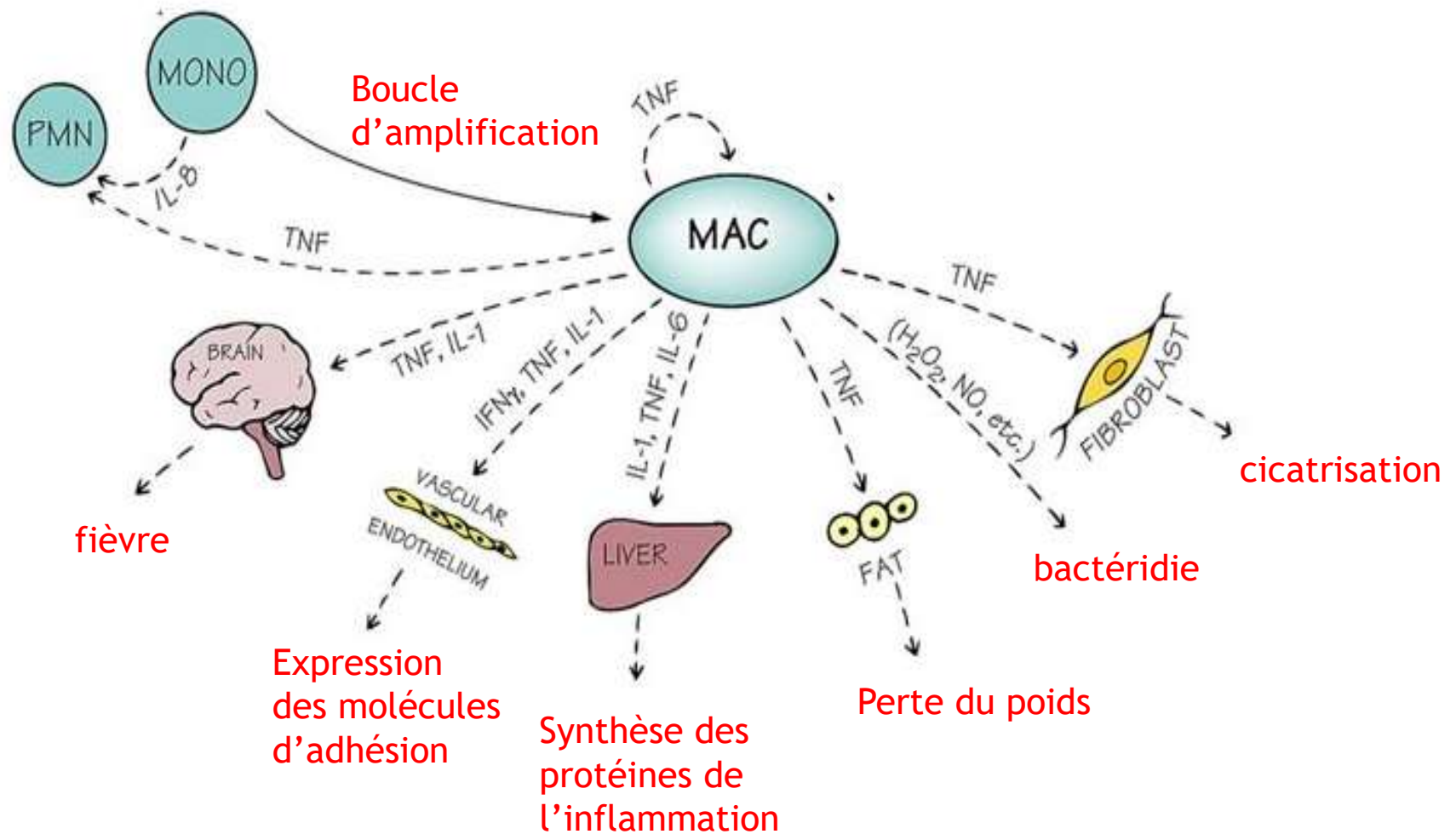
CYTOKINES ET REACTION INFLAMMATOIRE



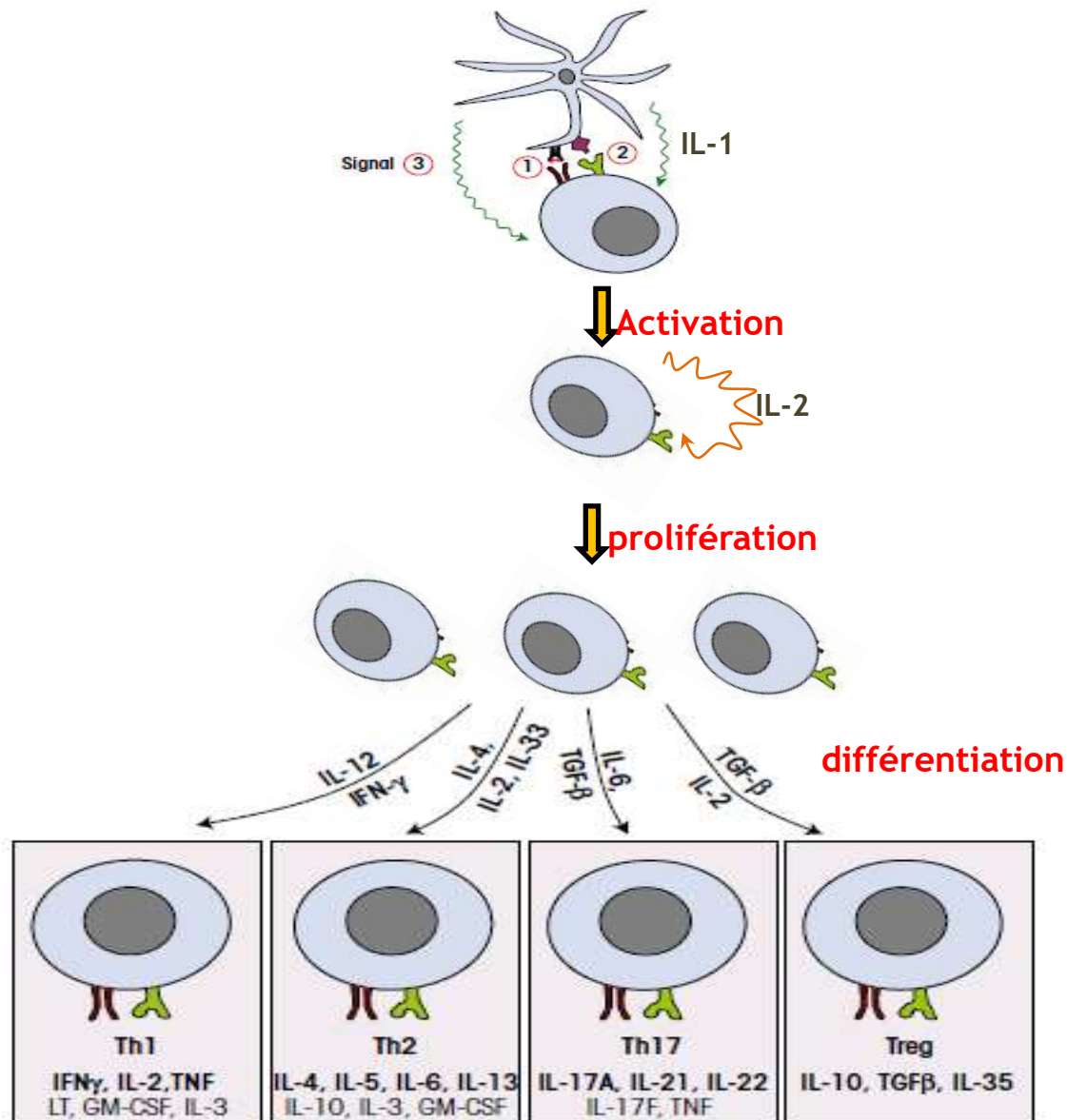
- Chimiotactisme
- Libération de :
 - chimiokines, cytokines
 - protéases
 - protéines cationiques
 - médiateurs lipidiques
 - radicaux libres

Migration, diadépèse, activation cellulaire, afflux cellulaire

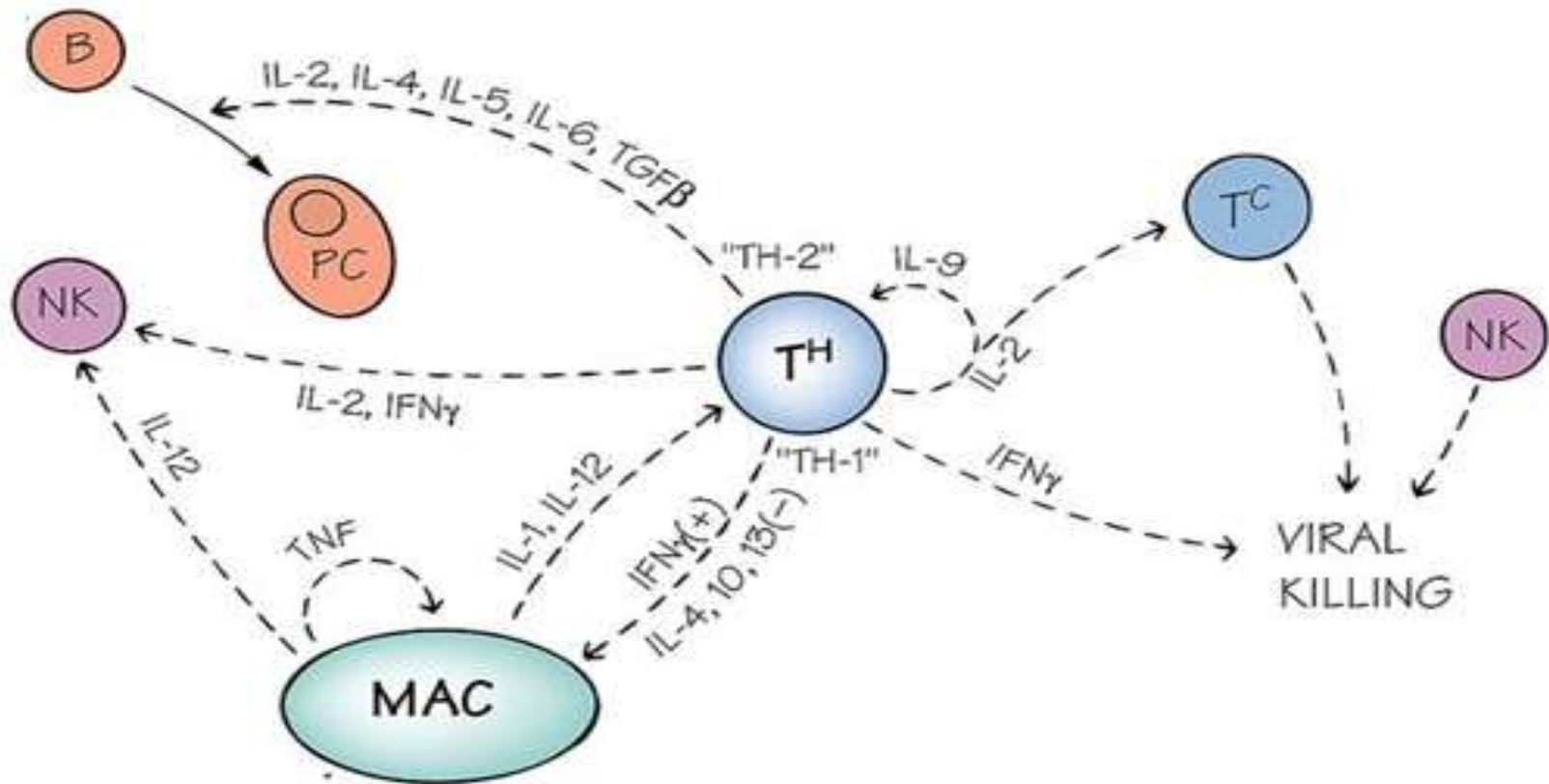
CYTOKINES ET REACTION INFLAMMATOIRE



CYTOKINES ET DEVELOPPEMENT DES REPONSES IMMUNITAIRES

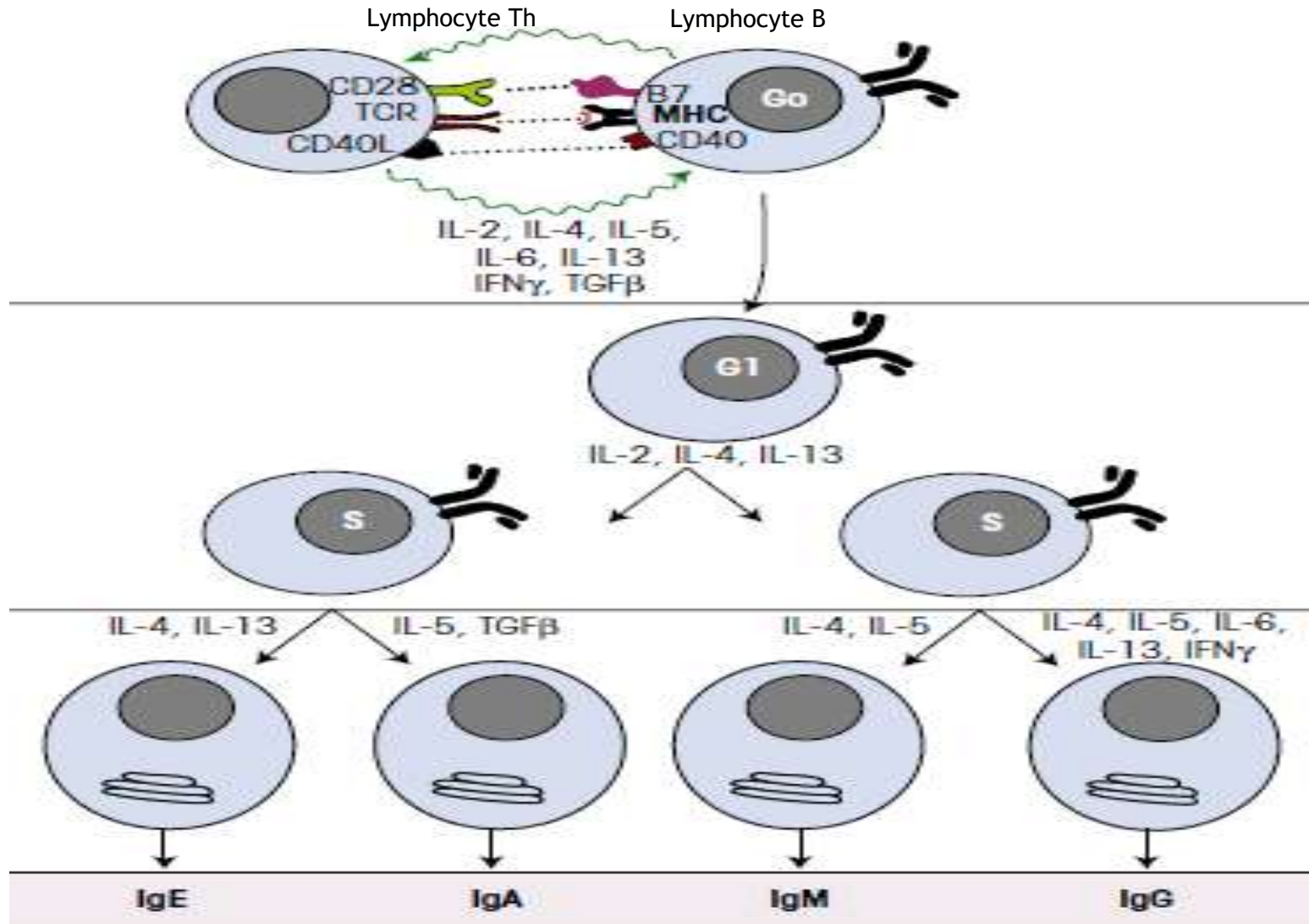


(modifié à partir de « ROITT's essential immunology, 12th edition »)

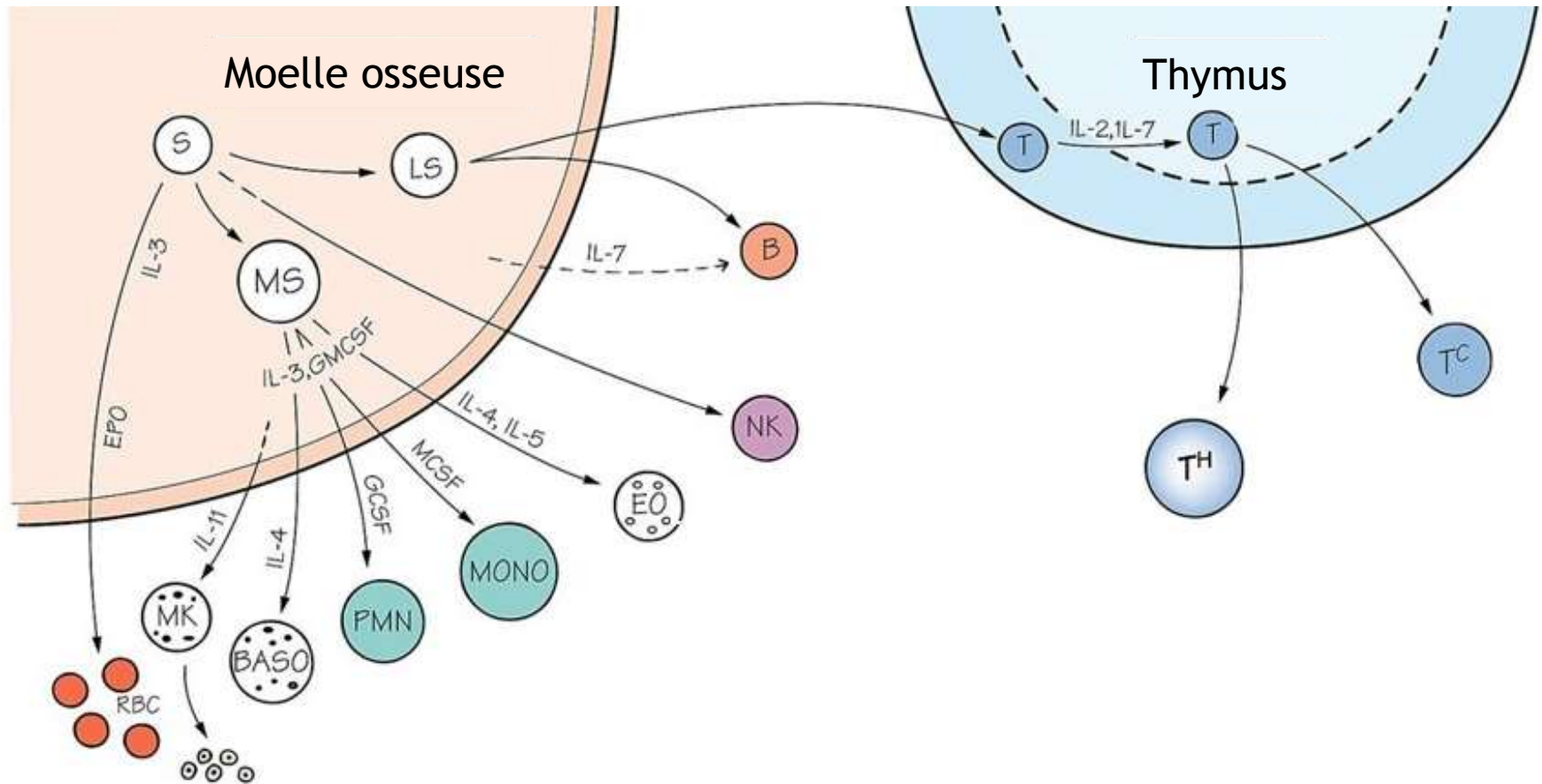


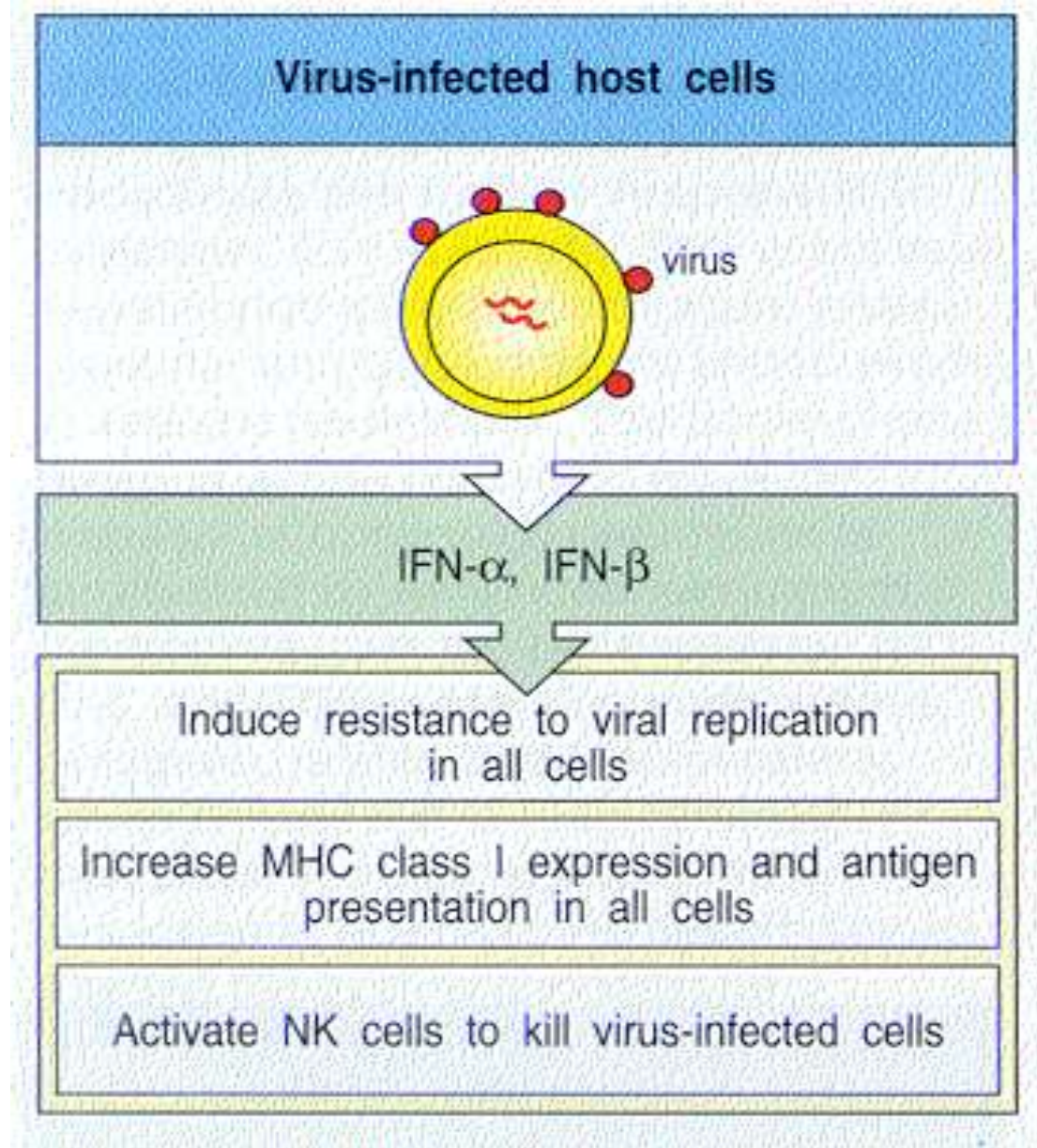
(modifié à partir de « immunology at glance , 10th edition »)

La commutation de classes – SWITCH -



CYTOKINES ET REGULATION DE L'HEMATOPOIESE





CYTOKINES SECRETED BY THE MACROPHAGE

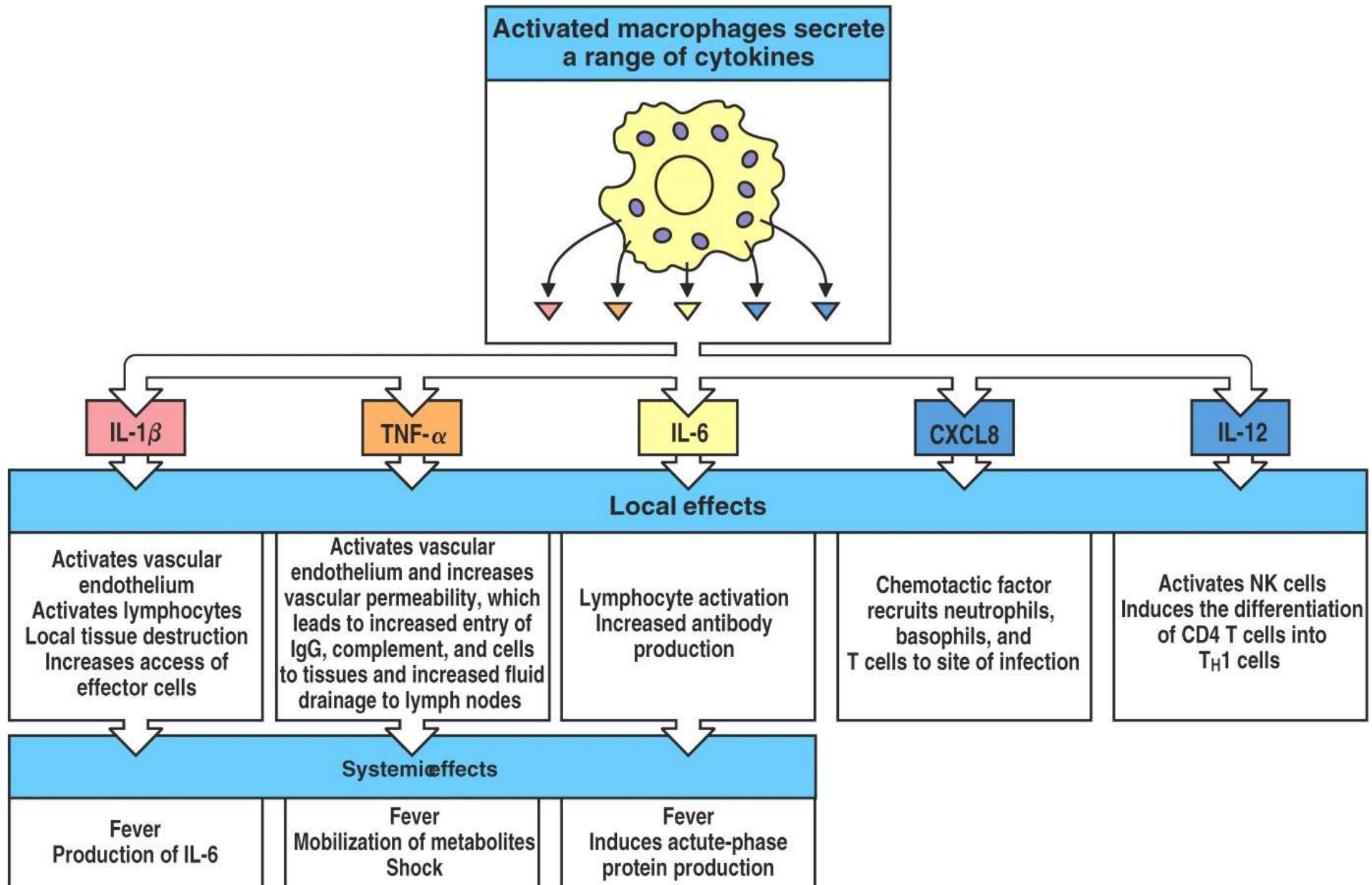
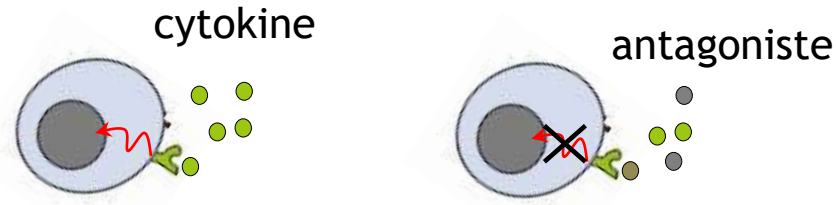


Figure 2-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Modes de régulation des cytokines

■ Antagonistes naturels : IL1-Ra par exemple

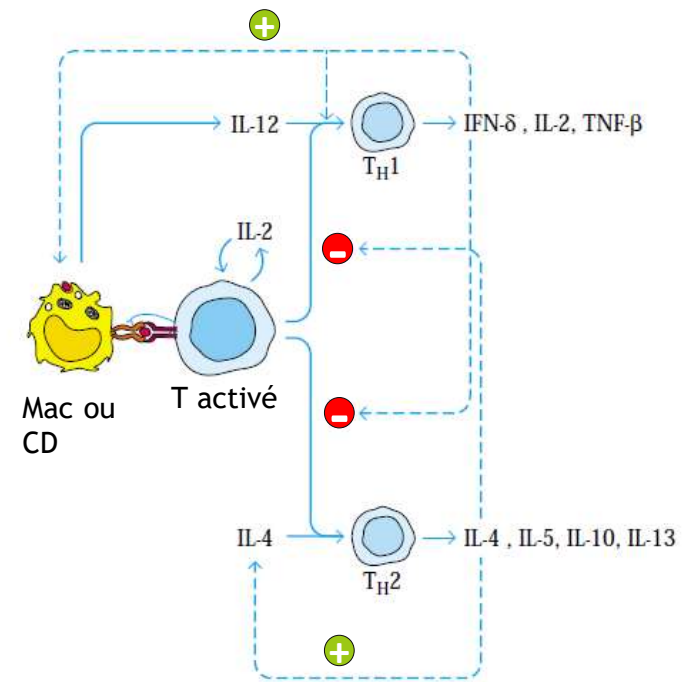


■ Récepteurs solubles: récepteurs l'IL-2, de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-7, de l'IFN- γ , du TNF-a, du TNF-b et du LIF



■ Régulation croisée des cytokines :

les cytokines produites par les sous population des Th (Th1, Th2, Th17 etc favorisent la croissance et l'expansion de la sous population qui les produit d'une part et d'inhiber le développement et l'activité des autres sous population de l'autre part,



fin
