

## MI.BMC.

### Module: Immunologie Cellulaire et moléculaire

## Chap . Les Cytokines et leurs Récepteurs

### I. Introduction

---

Une réponse immunitaire va nécessiter une coopération qui va s'établir entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. On retrouvera les LT, les LB, les cellules NK et les cellules dendritiques. Les échanges qui vont s'effectuer entre ces populations cellulaires vont permettre à l'émergence d'une réponse adaptative.

Pour que cette coopération s'établisse, il faudra des interactions cellules entre cellules. On aura aussi besoin de molécules qui vont être sécrétées : les cytokines, qui vont aller se fixer sur les récepteurs. Les cytokines vont être un acteur prépondérant dans les contacts qui vont s'établir, elles permettent la communication inter-cellulaire

### II. Les cytokines

#### A/ Généralités

Une cytokine est une protéine produite par des cellules et qui modifie le comportement d'autres cellules cibles, c'est un facteur soluble. Les cytokines sont de faible masse moléculaire, le niveau de glycosylation de ces molécules sera variable.

D'un point de vue physiologique, les cytokines vont contrôler les principaux phénomènes biologiques (prolifération, différenciation, apoptose). D'un point de vue pathologique, ce sont des médiateurs de grands mécanismes pathologiques comme les réactions inflammatoires, immunitaires ou les cancers.

Dans certains cas, on voudra inhiber l'action de certaines cytokines. Les cytokines sont des protéines régulatrices du système immunitaire.

#### B/ Classification

La famille des cytokines est constituée de différents membres :

- Les interleukines (IL-1 à IL-38), le TNF et les interférons
- Les chimiokines ou chemokines, attirant des cellules (CCL- ou CXCL-)
- Les CSF (Colony Stimulating Factor), jouant un rôle dans l'hématopoïèse

## C/Modes d'action

Les cytokines vont se lier à des récepteurs spécifiques, présents à la membrane plasmique. Une fois que le ligand aura interagit avec le récepteur, cela va induire une cascade de signalisation. Cette cascade aura un impact sur le génome et permettra l'activation d'un certains nombres de gènes.

Ces cytokines vont avoir une capacité d'agir à une très faible concentration. Cela est dû au fait que ces cytokines vont avoir une très forte affinité pour leur récepteur (picomolaire). Ces cytokines vont agir sur des très courtes distances, ce qui les différencie des hormones.

Ces cytokines vont former un réseau vaste qui sera extrêmement régulé. Elles auront 3 modes d'action possible : Autocrine, paracrine et endocrine (mode d'action rarement utilisé)

La pléiotropie est le fait que la même cytokine va pouvoir agir sur différents types cellulaires. Les cytokines possèdent un phénomène de redondance, plusieurs cytokines vont avoir le même effet sur un type cellulaire. La synergie est le fait que plusieurs cytokines coopèrent pour induire une signalisation, afin d'avoir un meilleur rendement de signalisation. L'antagonisme est le fait qu'une cytokine inhibe l'action d'une autre cytokine. Une induction de cascade fait intervenir plusieurs cellules sécrétrices de cytokines différentes, afin d'activer différents types cellulaires en cascade, mettant en place une boucle d'activation

## D/Les différentes familles de cytokines

Leur classification reste difficile, car la majorité des cytokines ont encore différentes appellations. Historiquement, certaines cytokines ont été découvertes par des équipes de recherche indépendantes qui ont chacune d'entre elles donné un nom différent souvent selon l'effet qui avait permis sa découverte. Les interleukines n'ont en commun que leur nom! Elles sont différentes sur le plan structural et exercent des fonctions très variées. Les interférons, regroupent des cytokines qui ont en commun une activité anti-virale. Les "colony stimulating factors" ou CSF sont des facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse ([Tableau 1](#)). D'autres cytokines ont conservé leur nom d'origine :

TNF- $\alpha$  ou tumor necrosis factor, le LIF ou leukemia inhibitory factor.

Classiquement les cytokines sont classées en différents sous-groupes définis par des identités de structure. On distingue actuellement le groupe des hématopoïétines, le groupe des interférons, le groupe du TNF- $\alpha$ , la famille de l'IL-1 et les chémokines. Certaines cytokines comme les TGF- $\beta$ , ne rentrent actuellement dans aucun de ces sous-groupes.

Structure	Cytokine
Classe I : Hématopoiétines	<ul style="list-style-type: none"> <li>•IL-2, IL-3 (CSF), IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, IL-27, IL-35, TSLP</li> <li>•GM-CSF, G-CSF</li> <li>•OSM, CNTF, LIF, CT-1, NNT-1/BSF-3/CLC</li> <li>•GH, PRL, EPO, TPO</li> </ul>
Classe II : Famille des IFN/IL-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>•IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\beta</math>, IFN-<math>\gamma</math>, IL-28 (IFN-<math>\lambda</math>2,3), IL-29 (IFN-<math>\lambda</math>1)</li> <li>•IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26</li> </ul>
Classe III : Famille du TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>•TNF-<math>\alpha</math>, FasL, TRAIL, TWEAK, LIGHT, NGF, BAF, APRIL</li> <li>•LT-<math>\alpha</math>, LT-<math>\beta</math>, CD40L, OX40L, AITRL, CD30L, 4-1BBL, CD27L, RANKL</li> </ul>
Classe IV : Famille de l'IL-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>•IL-1 <math>\alpha</math> (F1), IL-1<math>\beta</math> (F2), IL-18 (F4), IL-1F5 à F11 (IL-33)</li> <li>•M-CSF, SCF, FLT3L, PDGF, EGF, FGF, IGF, HGF, VEGF</li> </ul>
Classe V : Famille de l'IL-17	IL-17A-F, IL-25
Chémokines ou chimiokines	<ul style="list-style-type: none"> <li>CXCL1 à CXCL16 (CXCL8 : IL-8)</li> <li>CCL1 à CCL28 (CCL5 : Rantes)</li> <li>XCL1 et XCL2</li> <li>CX3CL1 (Fractalkine)</li> </ul>
Autres	TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , BMPs

**TABLEAU 1** - Les différentes classes de cytokines

**LES PROFILS CYTOKINIQUES** : certaines cellules adoptent des profils cytokiniques particuliers

:

cas des LT

- \_ **LTh1** : IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .
- \_ **LTh2** : IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25.
- \_ **LTh9** : IL-9, IL-10.
- \_ **LTh17** : IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22.
- \_ **LTrég** : IL-10, TGF- $\beta$ .

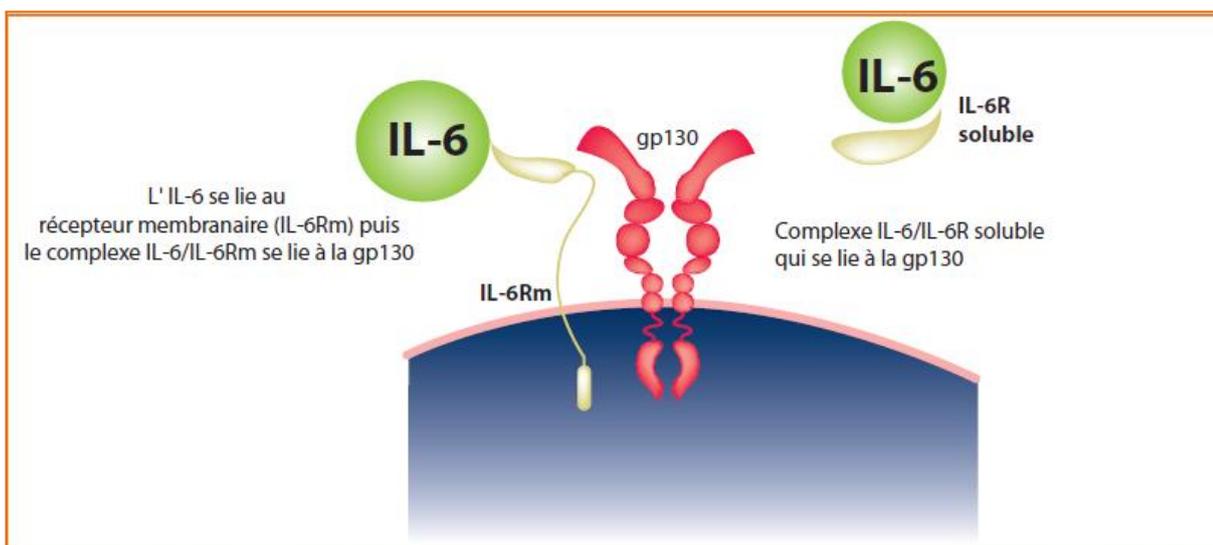
## E/ Les récepteurs des cytokines

Les cytokines, exercent leur activité biologique à faible concentration, par liaison à des récepteurs spécifiques à la surface de cellules ou en se fixant à des récepteurs solubles qui se fixent secondairement à un récepteur membranaire (comme l'IL-6). Deux propriétés caractérisent ces récepteurs :

les cytokines vont contrôler leur expression en l'augmentant ou en la diminuant, ces récepteurs peuvent également exister sous forme soluble.

## E/ Leur structure

Les récepteurs de cytokines sont en général composés de structures oligomériques qui sont des homodimères (c'est-à-dire l'association de 2 structures identiques comme pour les facteurs de croissance) ou des hétérodimères avec une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$  : IL-3, IL-5, IFNs  $\alpha/\beta$ , ou des hétéro-oligomères avec 2 chaînes  $\alpha$  et deux chaînes  $\beta$  : IL-6, IL-11 ou une chaîne  $\alpha$ , une chaîne  $\beta$ , et une chaîne  $\gamma$  : IL-2, IL-4, IL-7, IL-9. Une particularité essentielle des récepteurs de cytokines est la présence fréquente d'une chaîne commune à plusieurs récepteurs : ainsi la gp 130 qui participe au récepteur de l'IL-6 **Figure 1**, est également une chaîne du récepteur du LIF, de l'OSM, du CNTF et de l'IL-11, ce qui peut poser un problème sur le plan thérapeutique si l'on cible cette chaîne

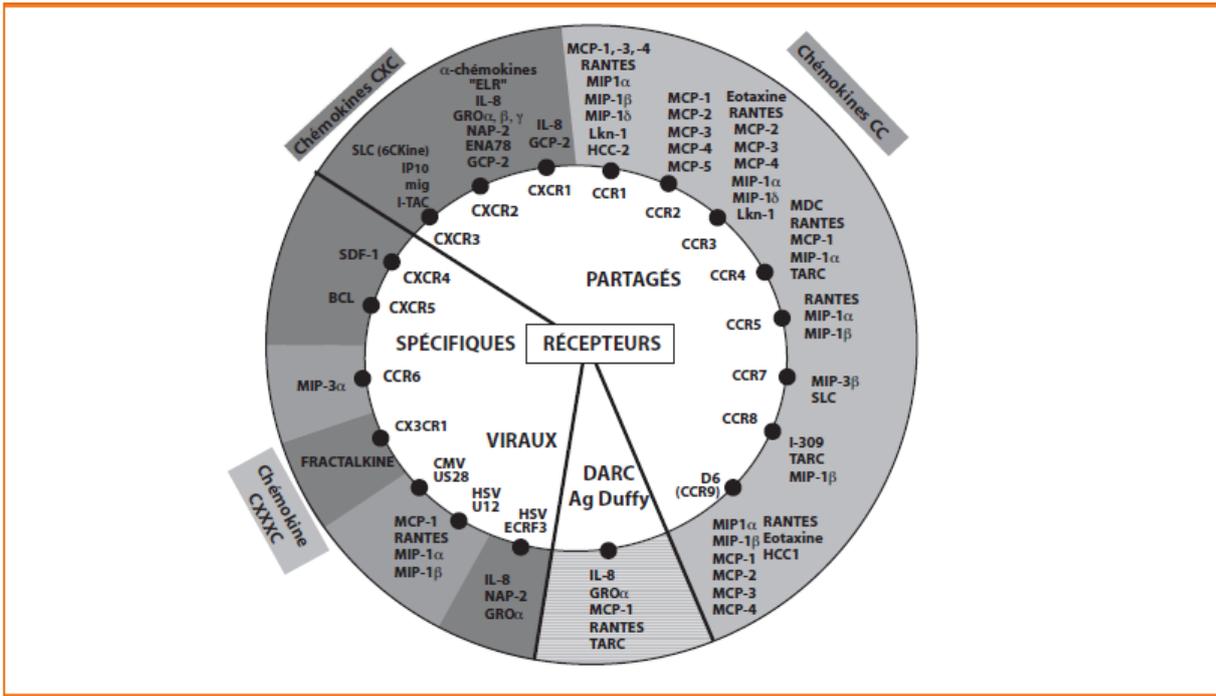


**FIGURE 1** - L'IL-6 et ses récepteurs

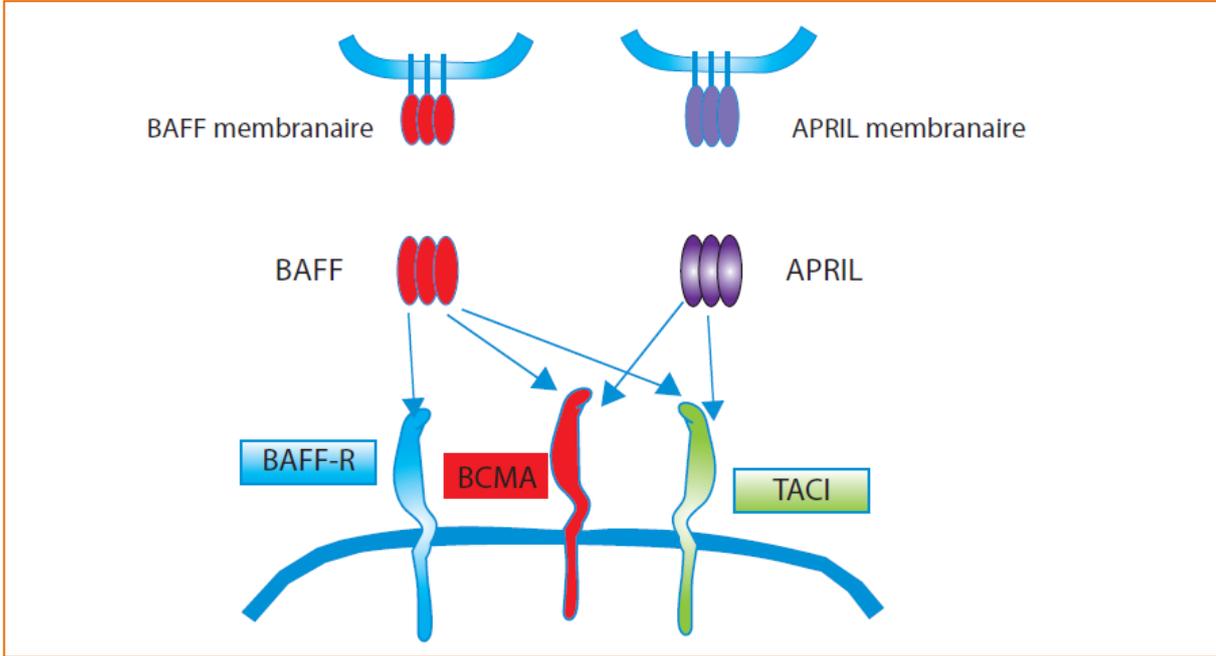
L'IL-6 agit directement sur une cellule qui exprime un récepteur complet et fonctionnel (gp130 et mIL-6R) et de façon indirecte si la cellule n'exprime que la gp130 : l'IL-6 circulante se fixe d'abord sur une chaîne d'IL-6R soluble (sIL-6R), ce complexe interagit ensuite avec la gp130 membranaire pour former un récepteur complet et fonctionnel.

## G/ La liaison cytokine-récepteur

Chaque cytokine peut reconnaître un ou plusieurs récepteurs spécifiques de haute affinité, soit membranaire, soit soluble dans le milieu extracellulaire. C'est le cas du TNF- $\alpha$  (TNFR1, TNFR2), des chémokines **Figure 2** ou de BAFF qui se lie à trois récepteurs : TACI, BAFFR et BCMA qu'elle partage avec APRIL, cytokine dont l'activité est proche **Figure 3**. Ces cytokines peuvent alors induire des effets différents



**Figure 2.** Les récepteurs des chémokines



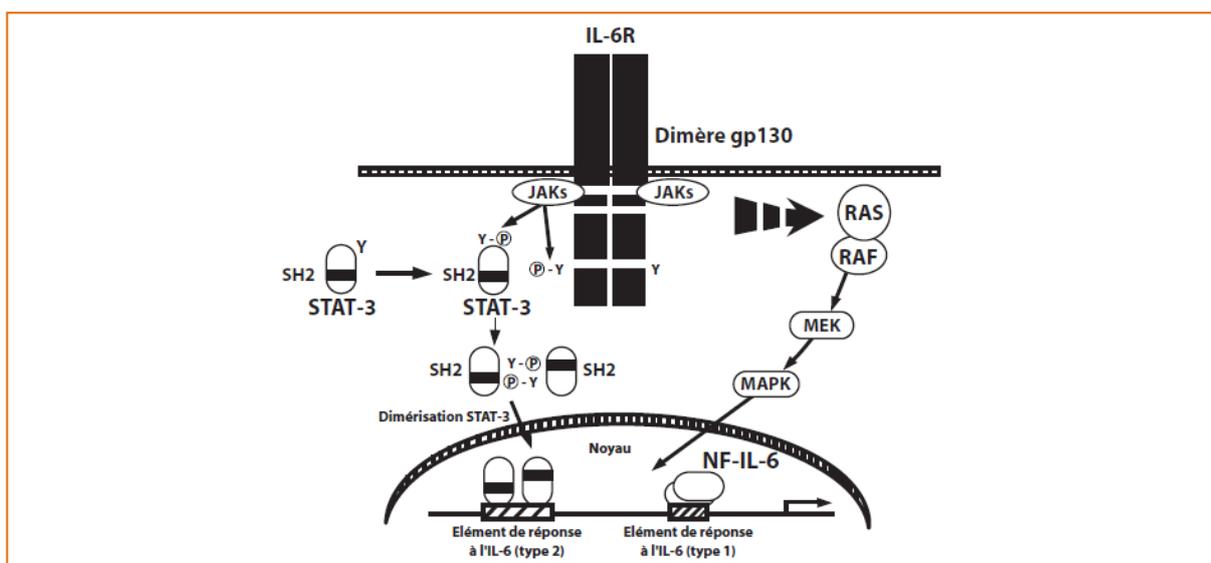
**Figure 3.** Les récepteurs de BAFF et APRIL

**du TNF- $\alpha$**  : l'interaction du TNF- $\alpha$  (préférentiellement soluble) avec le récepteur de Type1 conduit à l'activation de caspases et à l'apoptose ainsi qu'à l'activation de la voie de NF- $\kappa$ B et des MAP kinases alors que l'activation du récepteur TNFR2 préférentiellement par le TNF- $\alpha$  membranaire (exprimé par les cellules hématopoïétiques) ne permet que l'activation de ces 2 dernières voies et conduira uniquement à la synthèse de molécules de l'inflammation voir .

## H/ L'effet cellulaire de la liaison cytokine-récepteur

L'interaction cytokine/récepteur induit un signal intracellulaire (activant différentes voies de signalisation intracellulaires) qui modifie le comportement de la cellule (expression génique). Les réponses cellulaires à l'action des cytokines s'expriment par l'augmentation ou la diminution d'expression des protéines membranaires (y compris les récepteurs aux cytokines), par la différenciation, l'activation, la prolifération ou la mort cellulaire et la sécrétion de molécules effectrices. Les signaux de transduction font intervenir des tyrosine kinases. Certains récepteurs présentent une activité tyrosine kinase, intrinsèque, d'autres recrutent des tyrosine kinases cytoplasmiques appartenant à différentes familles : les JAK kinases ou les Src kinases (Src, Lyn, Fyn...). Le signal est ensuite assuré par des protéines transductrices dont les plus connues sont les protéines STAT. Leur phosphorylation permet leur translocation dans le noyau où elles vont activer la transcription de nombreux gènes. C'est ce que l'on observe en ce qui concerne l'IL-6 et les Interférons (**Figure 4**).

Il existe d'autres voies de transduction, qui font intervenir des protéines adaptatrices telles MyD88 (voie TLR), la famille des protéines TRAF (TRAF2, 3,6) et qui aboutissent à l'activation de la voie des MAP kinases et de NF- $\kappa$ B (TNF- $\alpha$  et IL-1) **Figure 5 ET Figure 6**. On peut citer également la voie de la PI3-kinase et les voies de signalisation activées par couplage aux protéines G qui sont des voies de signalisation essentiellement utilisées par les chémokines.



**Figure 4.** La voie JAK/STAT (IL-6)

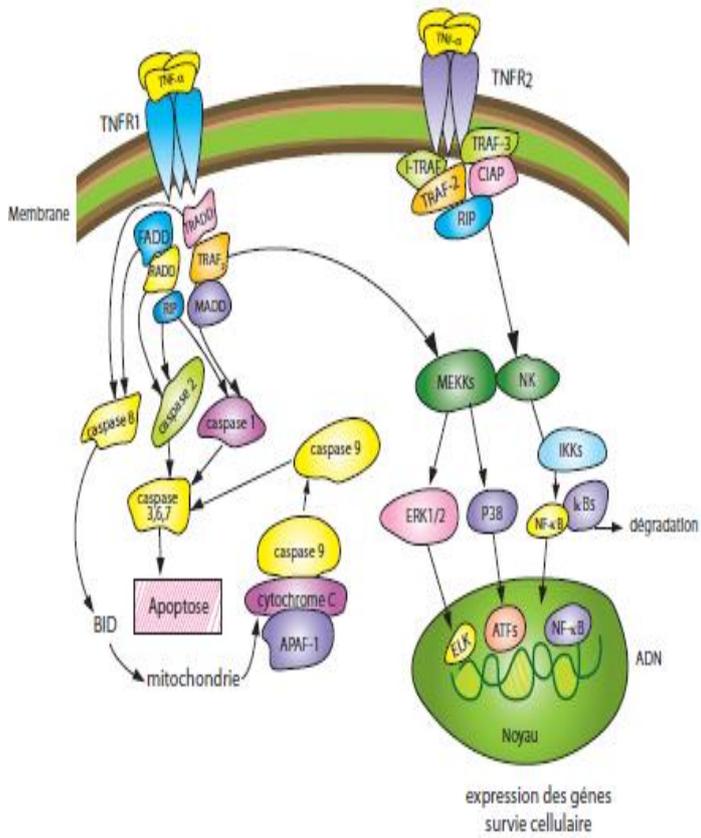


Figure 5. Les voies du TNF-

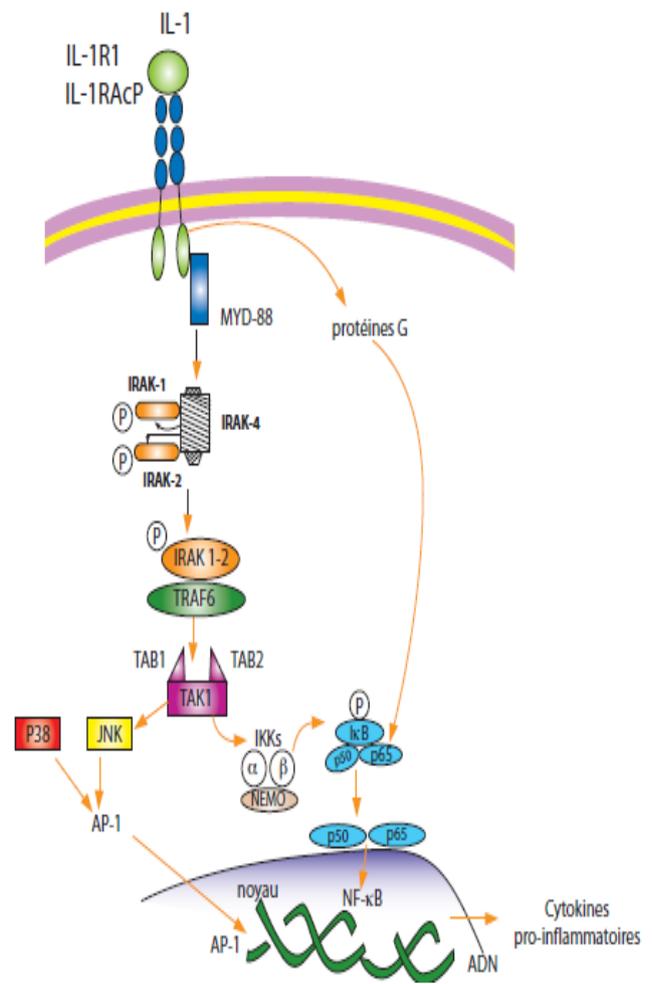


Figure 6. La voie de l'IL-1