
Faculté de médecine de Mostaganem
Département de Médecine

11/10/2015

Cellules Natural Killer

Dr M.Messatfa
m_immuno@yahoo.fr
Cours d'immunologie fondamentale

1. Présentation du système immunitaire :
organes, cellules, molécules

Le système immunitaire

- Ensemble de cellules
- Disséminées dans la plupart des tissus et organes
- Communiquent via des interactions membranaires directes, soit à distance par des molécules solubles (cytokines, chimiokines, IFN, complément...).

CELLULES IMMUNITAIRES

I) Cellules de l'immunité innée

II) Cellules dendritiques

Cellules à l'interface

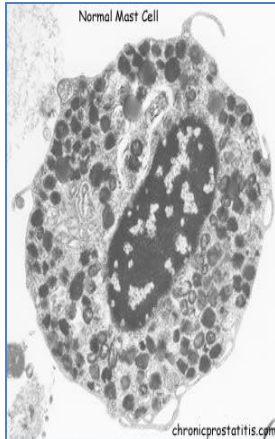
immunité innée /immunité spécifique

III) Cellules de l'immunité spécifique:
Lymphocytes

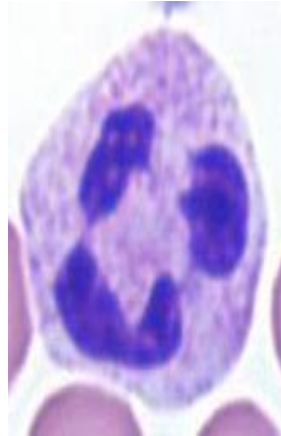
Cellules de l'immunité innée

Cells

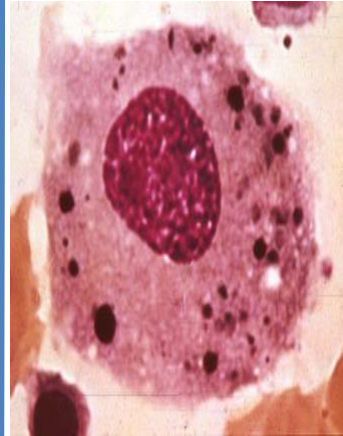
Mast cells



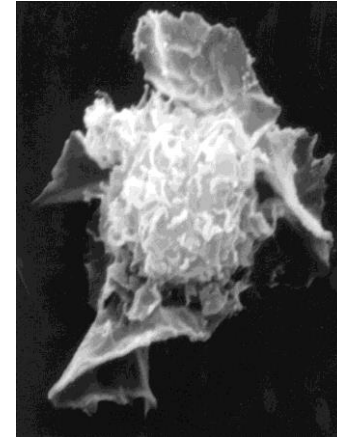
Neutrophils



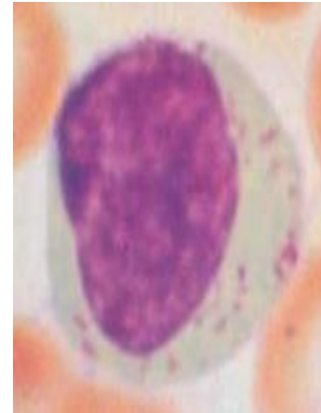
Monocytes/
Macrophages



Dendritic cells



Natural Killer
cells



Functions

Histamine
Leukotriens
• Promote
inflammation
by releasing

Killing by
Phagocytosis
Antimicrobial
peptides

Extracellular
traps

• Killing by
Phagocytosis
• **Inflammation
mediators**

• Ag presentation

Ag presentation
Costimulatory
signals

Cytokines

Lysis of viral
infected cells

• Activation of
macrophages

Cellule NK (natural killer)

1) Généralités:

- Origine lymphoïde
- 5 -10 % des lymphocytes.
- Population hétérogène de cellules lymphoïdes douées de propriétés Cytotoxiques.

Cellule NK (natural killer)

2) Marqueurs de surface:

- Expression de deux marqueurs caractéristiques mais non spécifiques:
 - CD16 (Recepteur de Fc de haute affinité
 - CD56 (NCAM)
- La plupart des cellules NK ont une morphologie particulière de LGL (Grands lymphocytes à granules).

Cellule NK (natural killer)

3) Origine:

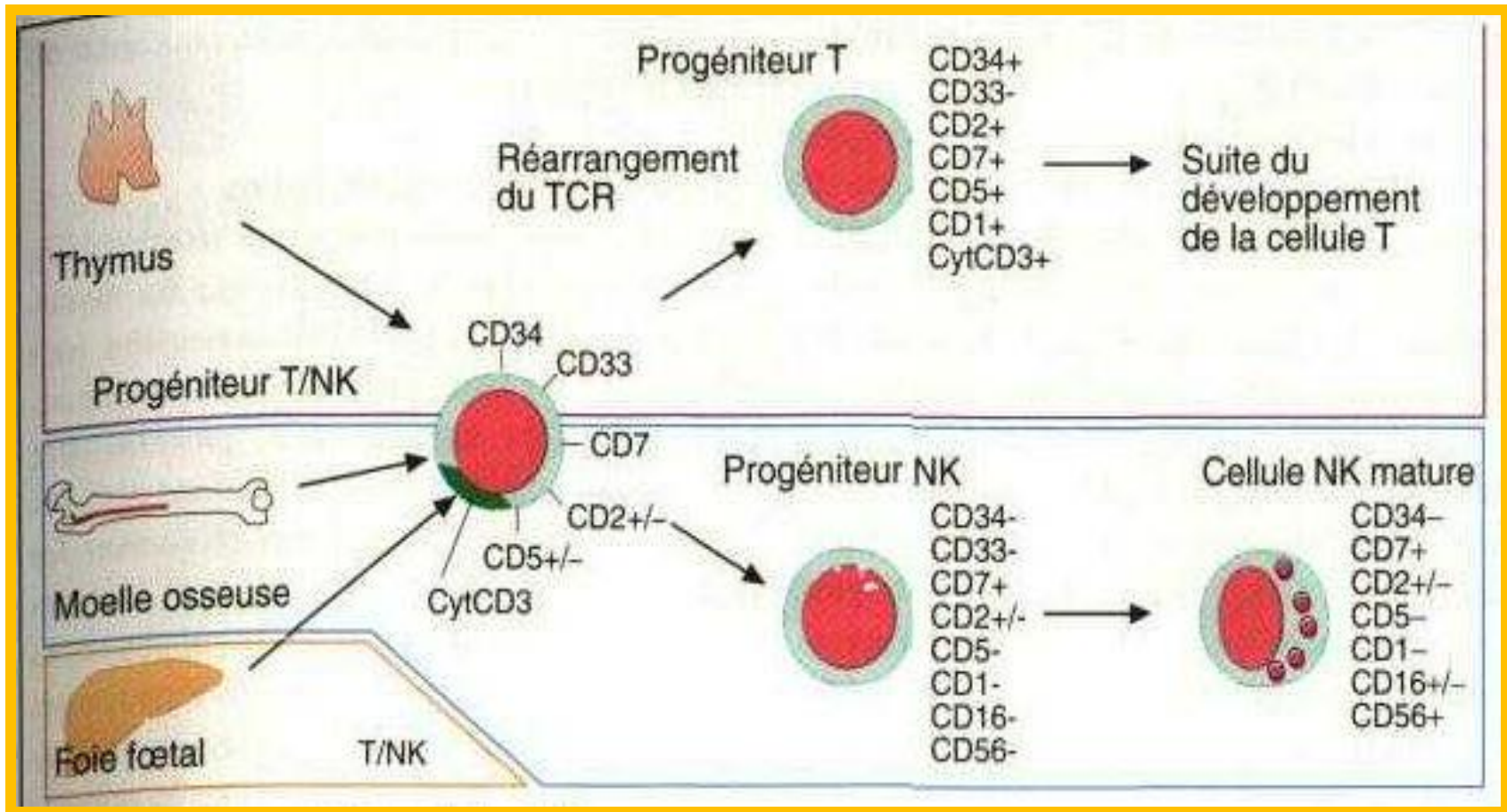


Figure: Développement des cellules NK

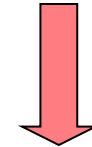
Cellule NK (natural killer)

4) Cibles antigéniques des cellules NK

- Reconnait les cellules infectées sans **immunisation préalable**
 - virus Herpes (CMV, EBV, HSV1,2)
 - Leishmania
 - *Listeria monocytogenes*
- Dégranulation de granules cytotoxiques à la surface de la cellule infectée (perforine, granzymes)
 - apoptose : mort programmée de la cellule
- IFN α , IFN β et IL-12 $\uparrow \uparrow \uparrow$ l'activité cytotoxique des NK



IFN- α , IFN- β



Activent les
cellules NK

5) Cellule NK et la théorie de Missing self

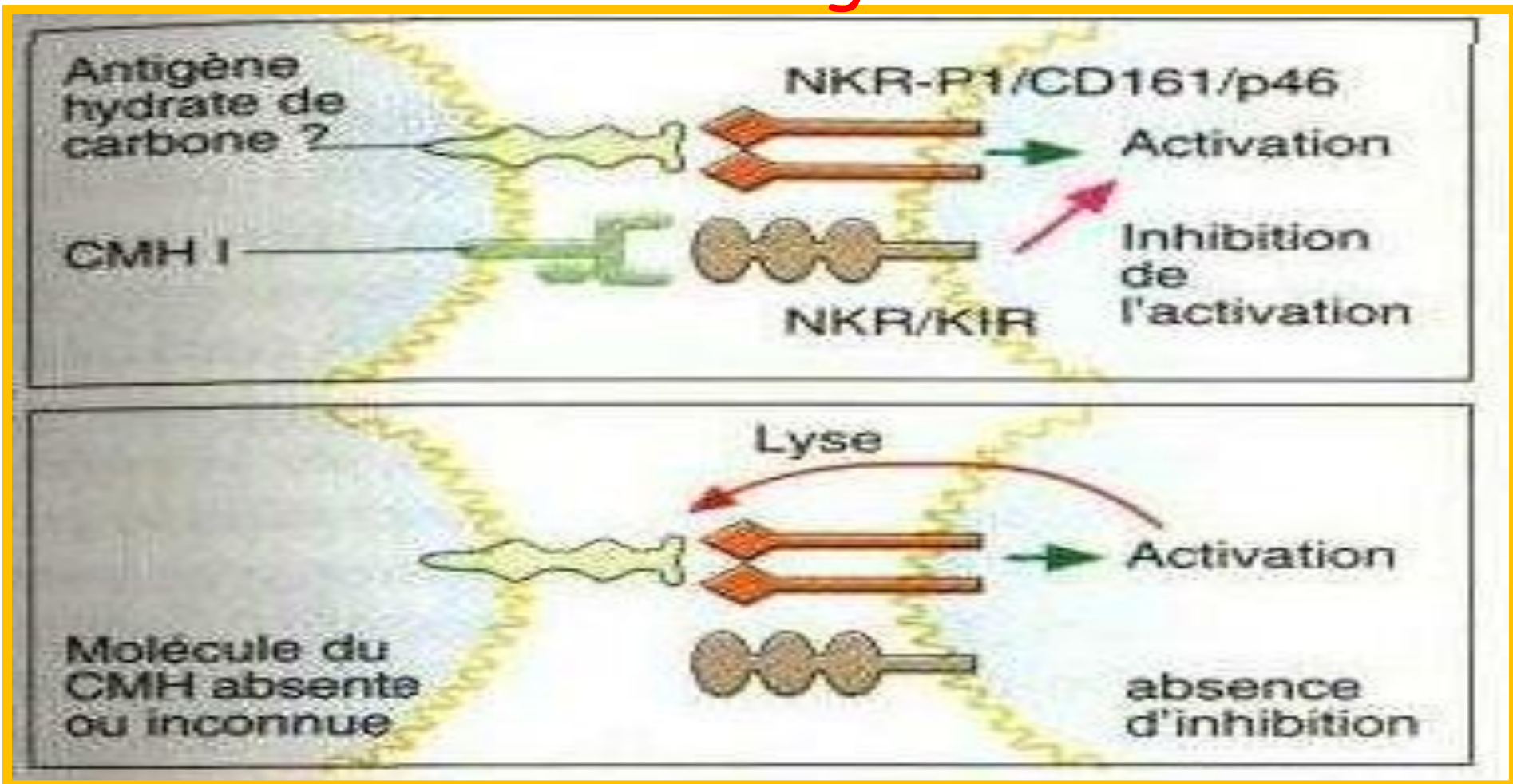


Figure: Reconnaissance de cibles par les cellules NK

6) Mécanismes cytolytiques des cellules NK

6-1) Cytotoxicité naturelle

6-2) Cytotoxicité dépendante
des anticorps (ADCC)

6-1) Cytotoxicité naturelle

Les cellules NK sont des lymphocytes Cytotoxiques capables d'induire, sans immunisation préalable, la lyse des cellules cibles par deux voies distinctes:

6-1) La cytotoxicité naturelle :

A / Cellules NK sont activées par : **absence / modification** des molécules CMH I à la surface de la cellule cible .

B / Invitro : Cellules NK exercent une cytotoxicité +++ contre des cellules infectées par les virus, ou des cellules tumorales d'origine hématopoïétique .

C / Cellules Cibles sensibles à l'action des NK deviennent résistantes après transfection CMHI

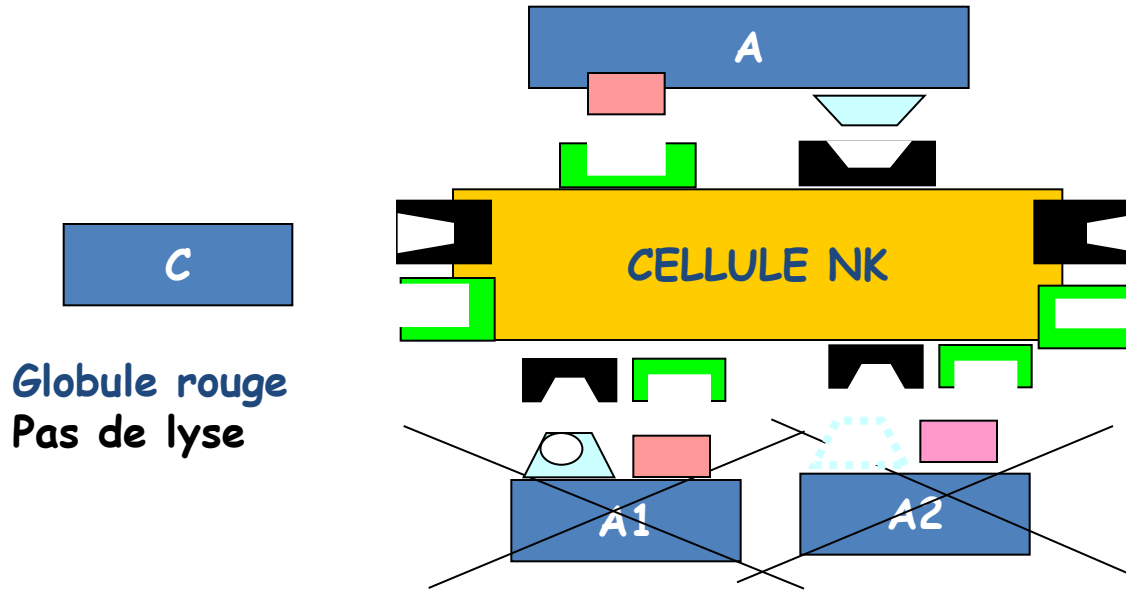
- Rôle protecteur des molécules CMHI
- Présence des récepteurs à la surface des cellules NK reconnaissant CMHI et capablent d'inhiber le signal activateur

Hypothèse « missing self » ou soi manquant
- KARRE et LJUNGGREN -

D/ Cellules sensibles à l'action des
cellules NK présentent une expression
normale des CMHI , mais expression
des molécules relatives aux molécules
CMHI

E- Différentes situations contournées par les cellules NK

Cellule autologue normale: Pas de lyse



Globule rouge
Pas de lyse

Cellule
Allogénique
LYSE++

Cellule
autologue
LYSE++

Cellule
autologue
LYSE++

 - Récepteur inhibiteur
 - Récepteur activateur

A : Expression normale des molécules CMHI 

B : Expression des molécules CMHI allogéniques 

C : Pas d'expression de molécules CMHI

A1: Expression des molécules CMHI altérées
(Peptide virale . tumorale) 

A2: Absence d'expression des molécules CMHI 

Les NK surveillent les cellules du soi
essentiellement par:

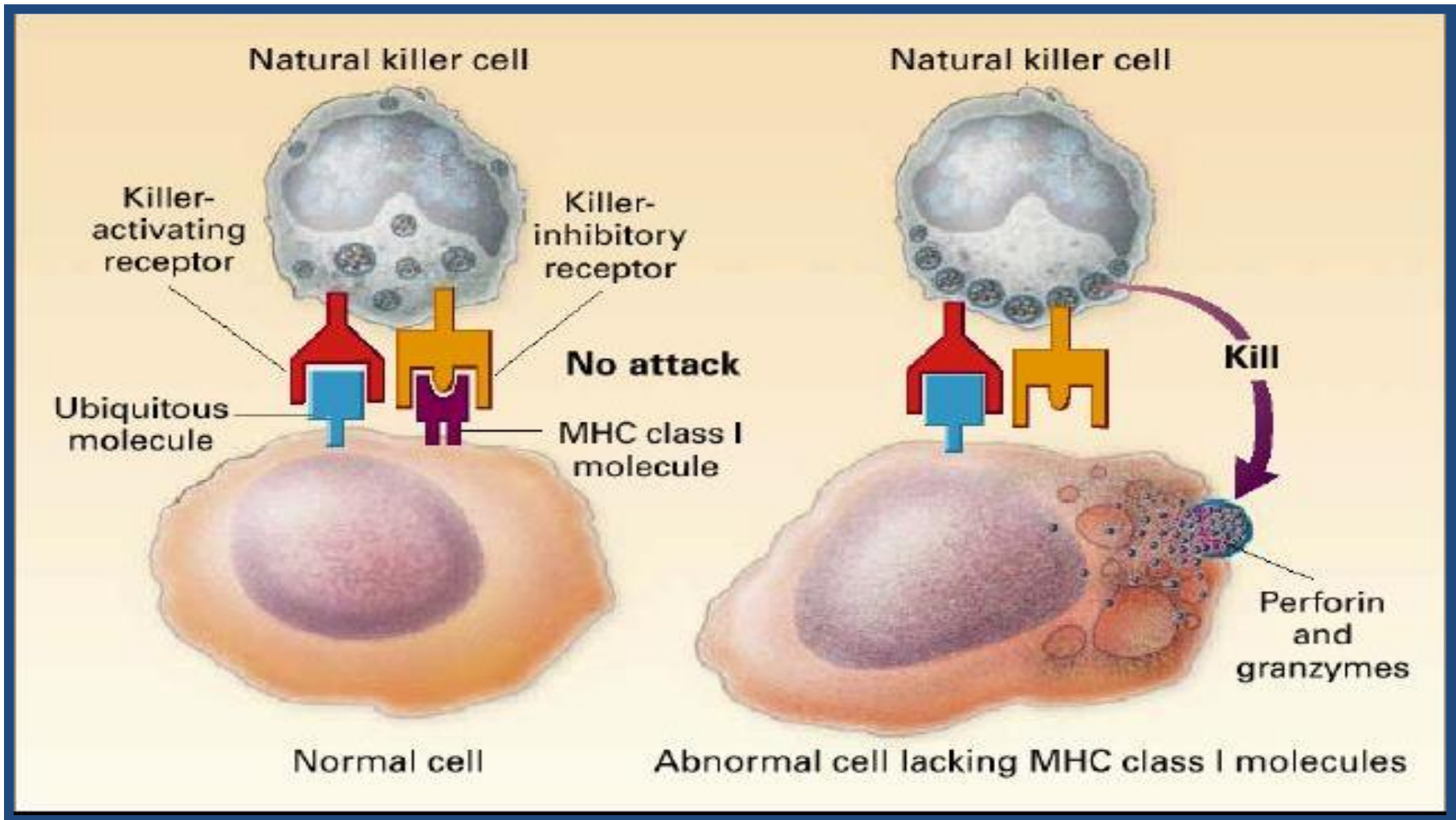
- 1) les molécules du CMHI
- 2) les molécules relatives au CMHI(MICA/B ,ULBP)

I) Missing self : Absence ou ↓CMHI

II) Induction d'expression des molécules du soi :
MICA/B,ULBP.

III) Modification du soi: HLA-E / séquences sign
(peptide virale)

I) Missing self : Absence ou ↓CMHI

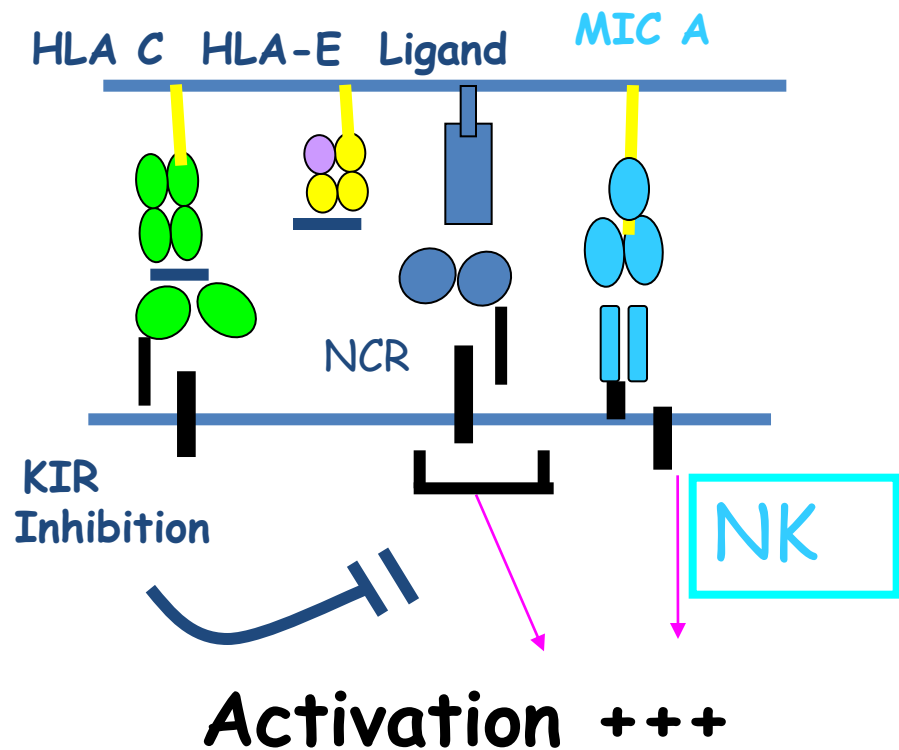
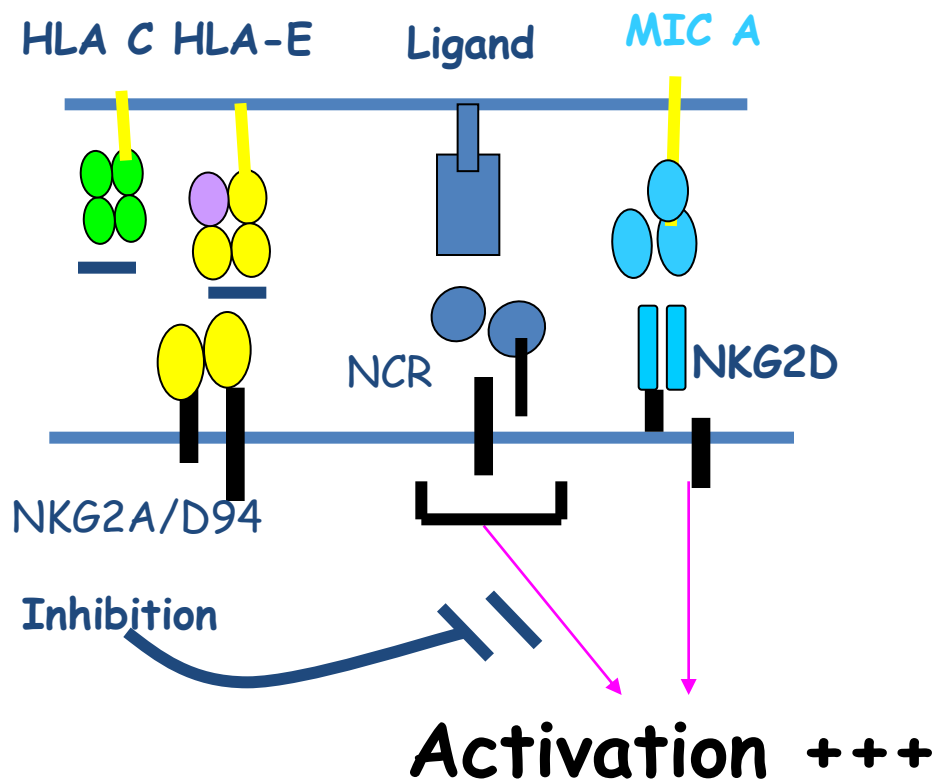


II) Induction d'expression des molécules du soi:

STRESS (Tumeur, infection) → Hyper activation

Cible A

Cible B

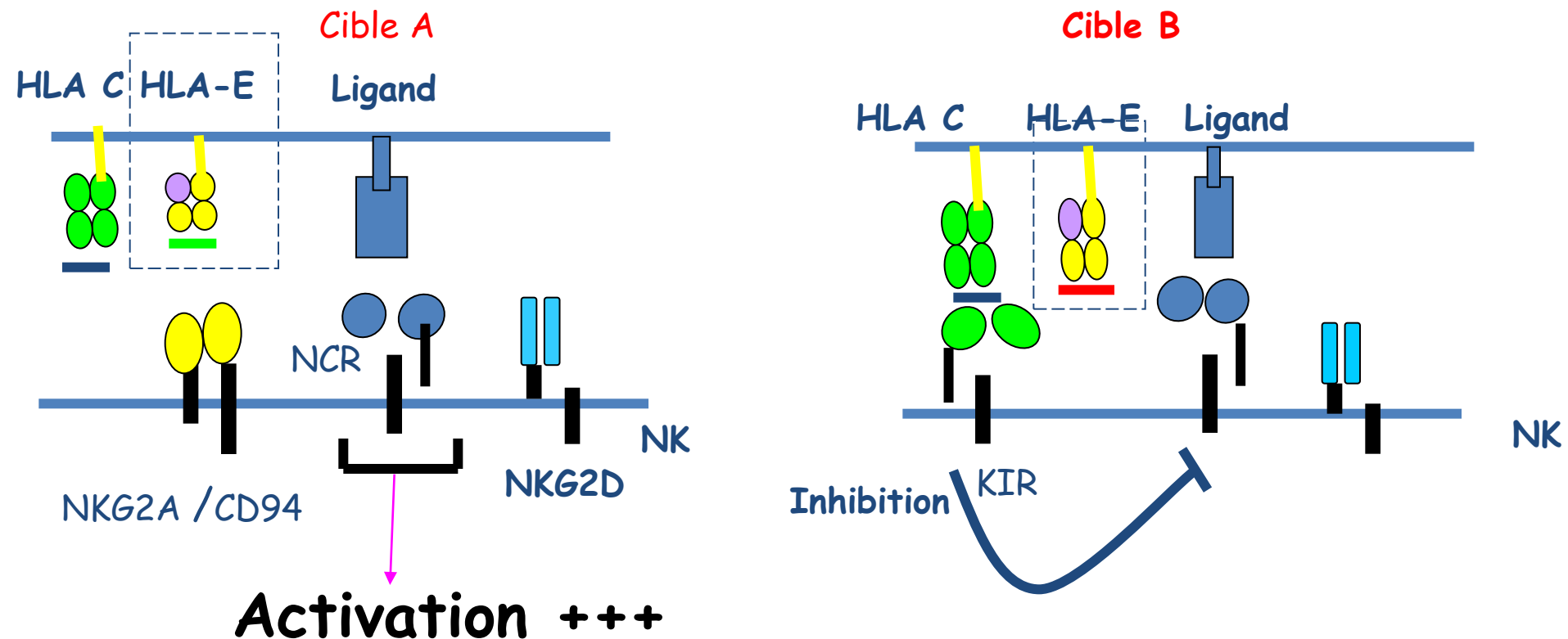


III) Modification du soi

Stress



Diminution de l'inhibition



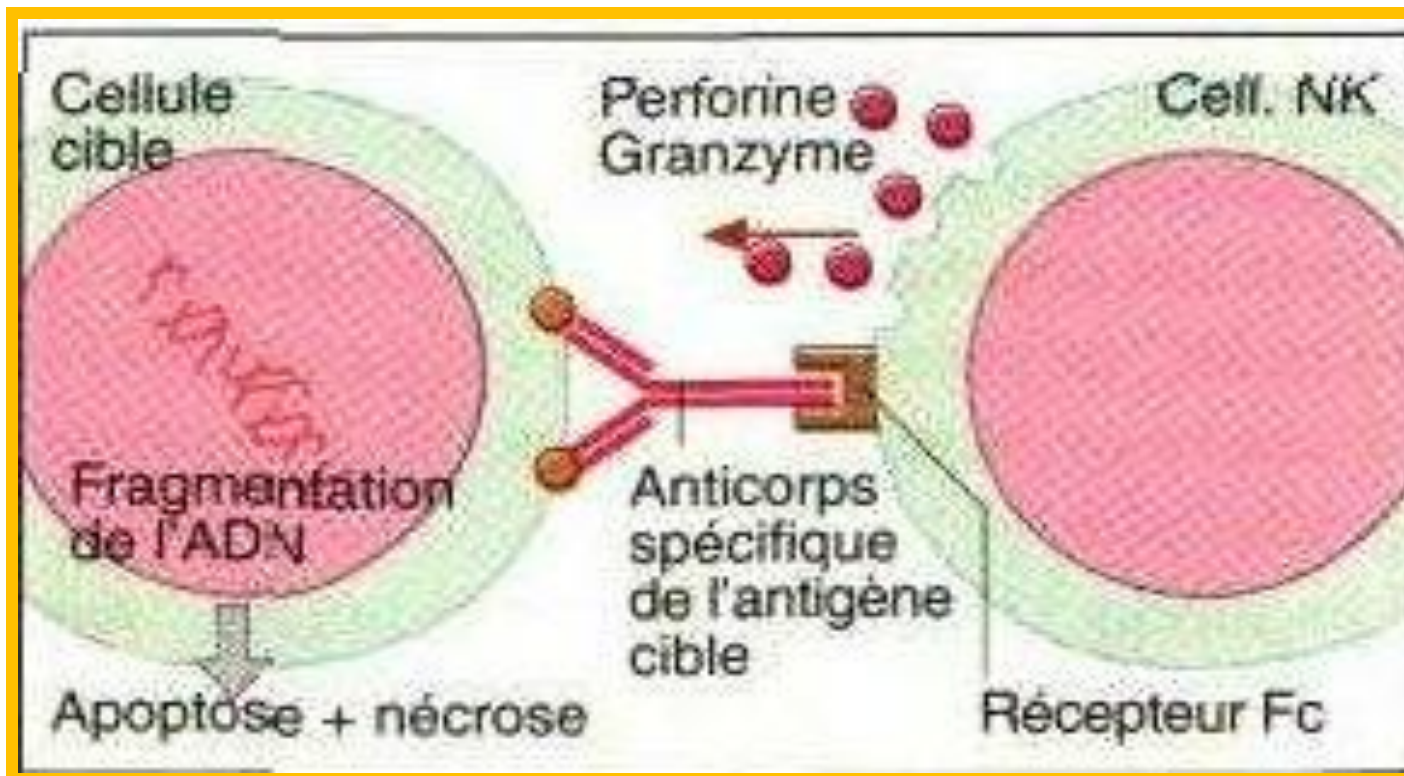
- Le stress induit le chargement de la séquence signal issue du HSP60 Sur la molécule HLA- E (Peptide signal: —) :

✓ Inhibition des clones NK exprimant NKG2A/CD94 comme récepteur inhibiteur

6-2) Cytotoxicité dépendante des anticorps :

- Cellules NK acquièrent le répertoire des IgG par l'intermédiaire de la molécule CD16
- **5-15 %** des lymphocytes sont capables donc d'induire la lyse des cibles dépendante des AC
- Récepteur de l'ADCC
 - ✓ Unité de reconnaissance : CD16
 - ✓ Unités de transduction de signal : CD3 ξ Fc ϵ RI γ avec motifs ITAM

6-2) ADCC (Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)



Conclusion

- Les cellules NK sont des lymphocytes ayant d'importantes propriétés cytotoxiques et sécrétoires
- Leur exploration (phénotype et fonction) est possible à partir d'un simple prélèvement sanguin.
- L'activité cytotoxiques de ces cellules ne nécessite ni immunosation préalable ni présentation antigénique par les molécules CMH, les rend complémentaires des lymphocytes T cytotoxiques.

Conclusion (2)

- Les cellules NK participent à la défense anti-infectieuse et anti-tumorale de l'organisme, en première ligne, mais aussi après l'élaboration de la réponse immunitaire spécifique de l'antigène.
- Elles sont régulés par un équilibre délicat entre des signaux activateurs et inhibiteurs venant de leur récepteurs membranaires.
- L'utilisation de cytokines (IL-2, IL-15...) modulant l'activité cytotoxiques de ces cellules, pourrait avoir des applications intéressantes en thérapeutiques anti-infectieuse et anti-tumorale.

Merci pour votre attention