

Les Cytokines

P^r H. BOUAB

Maitre de Conférences A en Immunologie
HMRU Constantine
harounbouab@hotmail.fr

I. GENERALITES ET DEFINITIONS

Le développement et le fonctionnement de tous les systèmes biologiques nécessitent une communication intercellulaire qui repose soit sur des contacts directs et spécifiques entre différents types cellulaires, soit sur l'action de médiateurs solubles.

Les cytokines sont des petits médiateurs solubles, dont l'intervention est indispensable aux réponses immunitaires et inflammatoires, à l'hématopoïèse, mais également à d'autres systèmes.

Les réponses immunitaires au cours de leurs induction ou au cours de la phase effectrice et qu'elles soient naturelles ou spécifiques, sont en partie régulées par les **cytokines**.

Ces cytokines sont de nature protéique, glycosylées le plus souvent, et leur synthèse est inductible. Elles agissent sur les cellules cibles par interaction avec des récepteurs spécifiques exprimés à la surface cellulaire.

Ce sont des médiateurs **non spécifiques de l'antigène** qui peuvent avoir une ou plusieurs sources cellulaires et une ou plusieurs cibles.

Les cytokines se distinguent des hormones par quatre principes fondamentaux :

	Les cytokines	Les hormones
Sources :	Plusieurs types cellulaires.	Un seul type de cellule spécialisé et localisé.
Cellules cibles :	Nombreuses et incluent les cellules hématopoïétiques.	Plus spécifiques.
Activités :	Large spectre d'activité, forte redondance.	Activité unique ou plus restreinte
Mode d'action :	Autocrine, Juxtacrine, Paracrine et Endocrine	Endocrine.

II. PROPRIETES GENERALES DES CYTOKINES

Ce sont des protéines ou des glycoprotéines de faible poids moléculaire (8 à 50 kDa).

Les cytokines sont produites pendant les phases d'induction et effectrice de l'immunité naturelle et spécifique et servent à médier et réguler les réponses immunitaires et inflammatoires. Certaines jouent aussi un rôle très important en tant que facteur de croissance.

La sécrétion est brève ; elle est quasi-toujours *de novo*.

De nombreuses cytokines sont produites par plusieurs types de cellules.

Deux propriétés essentielles des cytokines :

- **La Redondance** : Des cytokines différentes peuvent avoir des actions identiques.
- **La Pléiotropie** : Une cytokine donnée peut agir sur plusieurs types cellulaires différents.
Une cytokine donnée peut avoir des effets différents en agissant sur une cellule donnée.

En plus de ces propriétés s'ajoutent des effets synergiques et des effets antagonistes. Ces interactions peuvent être soit par des actions directes sur une cellule cible, soit par rétrocontrôle, positif ou négatif, de leur production.

Elles influencent souvent la synthèse d'autres cytokines : on parle de "**cascade**" des cytokines.

On décrit différents modes d'action aux cytokines:

- mode **autocrine**, la cytokine agit sur la cellule productrice.
- mode **juxtacrine**, la cytokine agit localement sur des cellules adjacentes à la cellule productrice.
- mode **paracrine**, la cytokine agit localement dans le voisinage de la cellule productrice.
- mode **endocrine**, la cytokine agit sur sa cellule cible à distance de la cellule productrice, après passage par la circulation sanguine.

III. RECEPTEURS DES CYTOKINES

Les effets biologiques des cytokines sont fonction de leur concentration et de leur liaison à des récepteurs spécifiques présents sur les cellules les cellules cibles.

Les récepteurs de cytokines sont des complexes membranaires multimériques constitués de quelques chaînes (deux à trois) : une chaîne α qui confère l'affinité et la spécificité de la liaison cytokine-récepteur, et une chaîne β (et éventuellement γ) qui permet la transduction du signal, et qui dans certains cas peut être commune à plusieurs récepteurs de cytokines apparentées.

Cette transmission du signal se fait par l'intermédiaire de molécules cytoplasmiques (**JAK et STAT**) jusqu'à l'activation de facteurs de transcription pour la transcription des gènes cibles.

A. Les familles de récepteurs

On distingue six familles de récepteurs selon les homologues structurales.

La meilleure connaissance de la structure des récepteurs de cytokines permet de mieux appréhender la redondance fonctionnelle de ces dernières. Elle s'explique par le partage de chaîne commune entre différents récepteurs, responsables d'activités biologiques voisines et de compétition observée entre les cytokines.

1. Récepteurs de cytokines de type I :

Encore appelés récepteurs des **hématopoïétines**, c'est la famille qui compte le plus de membres.

Toutes ces chaînes de récepteurs sont des glycoprotéines membranaire de type 1 (extrémité NH_2 -terminale orientée vers l'extérieur).

Ces caractéristiques sont partagées par tous les récepteurs des cytokines : IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, G-CSF, GM-CSF....

2. Récepteurs de cytokines de type II :

Cette famille comprend les récepteurs des interférons (IFN) α , β et γ et de l'IL-10.

Ils partagent dans leur partie extracellulaire un domaine commun comprenant une paire de résidus cystéine à chaque extrémité.

3. Récepteurs de cytokines de type III :

Les chefs de file de cette famille sont les récepteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor).

L'architecture commune de base est faite de domaines riches en cystéine.

4. Récepteurs de cytokines de type IV :

Il s'agit entre autres, du récepteur pour l'IL-1 et du récepteur de l'IL-18.

Ces récepteurs possèdent des domaines Ig-like dans leur portion extracellulaire (Appartenant à la superfamille des immunoglobulines).

5. Récepteurs des chimiokines :

Les chimiokines sont des petits médiateurs indispensables au trafic cellulaire.

Elles se définissent par :

- leur poids moléculaire relativement faible (inférieur à 10 kDa) ;
- la position des deux premières cystéines, soit adjacentes (C-C chimiokines), soit séparées par un acide aminé quelconque (C-X-C chimiokines), soit séparées par 3 acides aminés quelconques (CX3C), ou la première cytokine est précédée d'un acide aminé quelconque (XC) ;

Leurs récepteurs sont caractérisés par la présence de sept parties transmembranaires et le couplage dans la partie intracytoplasmique à la protéine G, qui permet la transduction du signal.

B. Transduction du signal

La fixation d'une cytokine à son récepteur va aboutir en finalité à la transcription d'un certain nombre de gènes et à la synthèse de protéines qui vont être responsables des activités biologiques de la cytokine.

Le passage du message de la membrane (récepteur) au noyau se fait par une cascade de phosphorylation de substrats intracytoplasmiques conduisant à des facteurs de transcription.

Vu la multiplicité des voies de transduction du signal mis en jeu par la fixation d'une cytokine à son récepteur, une certaine flexibilité est observée et aboutit, selon les différents gènes activés, à des effets biologiques variés, au sein d'un même type cellulaire : signaux de prolifération, d'inhibition, de différenciation, d'activation, de synthèse protéique, de mobilité, d'apoptose,

C. Récepteurs solubles et régulation extracellulaire des cytokines

On retrouve des formes solubles pour la plus grande majorité des récepteurs de cytokines. Ils sont produits soit par clivage protéolytique de la forme membranaire, soit par épissage alternatif d'un ARN messager commun aux deux formes membranaire et sécrétée.

Le récepteur soluble garde la capacité de se lier à son ligand et selon les récepteurs solubles le résultat de la liaison à la cytokine ligand est variable :

Effet antagoniste (TNF, IL-1 et IL-4) : le récepteur soluble entre en compétition avec la forme membranaire pour la fixation de la cytokine.

Effet protecteur (porteur) : la cytokine complexée au récepteur soluble a une demi-vie plus longue que la cytokine libre.

Effet facilitant, ou agoniste (IL-6) : après leur liaison à leur récepteur soluble, sont capables sous cette forme complexée, d'induire un signal à toute cellule qui exprime les molécules de transduction.

IV. CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES CYTOKINES

La liaison d'une cytokine à son récepteur spécifique peut entraîner différents types de réponse selon la cellule, son degré d'activation et son degré de différenciation : mouvements cellulaires, transcription génique et synthèse protéique, prolifération, différenciation, mort cellulaire...

Différentes classifications des cytokines existent : nous adopterons une classification basée sur le type de réponse dans laquelle sont impliqués ces médiateurs, en distinguant :

- les cytokines des **réponses immunitaires**, comprenant la quasi-totalité des interleukines, mais aussi l'IFN γ et les deux formes du TNF (α et β).
- les cytokines **anti-virales** comprenant les interférons de type 1 (IFN α et β), de type 2 (IFN γ) et l'IL-16.
- les cytokines de **l'inflammation** dont certaines sont pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), d'autres sont anti-inflammatoires (IL-1-Ra, IL-10, TGF β).
- les cytokines de **l'hématopoïèse** comprenant les différents facteurs de croissance (CSF), mais aussi l'IL-3, l'IL-5 et l'IL-7.
- les **chimiokines** impliquées dans le recrutement des cellules vers le site d'intérêt.

A. Les cytokines des réponses immunitaires

1. Sous-populations de lymphocytes T CD4 Th1 et Th2.

Le lymphocyte T auxiliaire (helper) T CD4 est le pivot et le chef d'orchestre de la réponse immunitaire. Il en existe deux sous-populations selon un profil distinct des cytokines produites qui gouvernent différents types de réponse immunitaire.

Lors d'un premier contact avec un antigène de nombreux paramètres vont orienter la réponse dans un sens ou dans l'autre (réponse cellulaire ou humorale) : la nature et la dose de l'antigène, le site de la stimulation, la nature des cellules présentatrices, le fond génétique et la nature des cytokines produites.

Le lymphocyte T CD4 naïf est activé par l'antigène via les liaisons établies au contact de la dendritique. Cette activation requiert la sécrétion par la CPA d'IL-10 et d'IL-12. La différenciation du lymphocyte T CD4 activé vers l'une ou l'autre voie est conditionnée par son contact précoce avec des cytokines inductrices : **IL-12** pour les **Th1** et **IL-4** pour les **Th2**.

La différence entre les sous-populations de lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th2 repose sur la nature des cytokines sécrétées dont certaines sont communes aux deux types de lymphocytes (IL-3, TNF α et GM-CSF).

Les lymphocytes **Th1** sont caractérisés par la sécrétion d'**IL-2**, **IFN γ** et de **TNF β** , alors que les lymphocytes **Th2** le sont par la sécrétion d'**IL-4**, **IL-5**, **IL-6**, **IL-10** et d'**IL-13**.

Ces deux sous-populations dériveraient d'une population primitive dite **Th0**, produisant **IL-2**, **IFN γ** , **IL-4** et **IL-5**.

Les Th1 favorisent donc plutôt la réponse de type immunité cellulaire, tandis que les Th2 favorisent plutôt la réponse de type humorale, avec synthèse d'anticorps.

Cette dichotomie Th1/Th2 n'est pas exclusive chez l'homme. Une réponse immunitaire est dite Th1 lorsque ce sont les lymphocytes T CD4 Th1 qui prédominent sur les lymphocytes T CD4 Th2, et réciproquement.

Il existe une régulation réciproque négative entre les réponses Th1 et Th2. L'IFN γ inhibe la prolifération des cellules Th2. A l'inverse l'IL-4 et l'IL-10 produites par les lymphocytes Th2 inhibe la synthèse des cytokines par les cellules Th1, essentiellement par l'intermédiaire de leur action sur les cellules présentatrices d'antigènes.

* **L'IL-2** (initialement décrite sous le nom de facteur de croissance de lymphocytes T : TCGF = T Cell Growth Factor)

Le lymphocyte T naïf est une cellule quiescente, l'activation par l'antigène le fait rentrer dans le stade G1 du cycle cellulaire. Elle se traduit par une synthèse d'IL-2, accompagnée par celle de son récepteur spécifique (IL-2R).

La reconnaissance de l'antigène par le complexe TCR-CD3 aboutit, après plusieurs interactions intracytoplasmiques, à l'apparition de facteurs de transcription dont le NF-AT (Nuclear Factor of Activation of T cells) qui se lie au promoteur du gène de l'IL-2, et est donc capable d'induire la transcription du gène de la cytokine. Cette transcription est amplifiée par autres signaux ce qui augmente la production d'IL-2.

L'IL-2 entraîne une progression du lymphocyte T dans le cycle cellulaire qui se traduit, pendant quelques jours, par la survenue de quelques mitoses par jour, ce qui permet à une seule cellule de donner naissance à des centaines de descendants qui portent tous le même TCR, c'est l'expansion clonale (prolifération).

L'IL-2, uniquement produite par les lymphocytes T, est une glycoprotéine de 153 aa et d'environ 15 kDa.

L'IL-2 est le principal facteur de croissance autocrine des lymphocytes T et indirectement de la sécrétion de l'interféron γ .

L'IL-2 augmente la croissance et l'activité des cellules NK.

C'est également un facteur de croissance pour les lymphocytes B, mais elle ne provoque pas le switch.

Son récepteur est constitué de 3 chaînes polypeptidiques : α β et γ . La chaîne α (**CD25**) est présente seulement sur les cellules activées s'associe aux chaînes β et γ déjà exprimées sur les lymphocytes T au repos.

La chaîne γ est commune aux récepteurs de l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9 et l'IL-15 : elle est appelée chaîne γ commune.

2. Immunité à médiation cellulaire

La Cytotoxicité cellulaire permet à l'organisme de se débarrasser des cellules infectées par des virus, des cellules allogéniques (rejet de greffes) et des cellules tumorales.

L'activation des lymphocytes T CD8 génère des lymphocytes T cytotoxiques (CTL).

Les principales cytokines impliquées dans l'induction sont l'IL-2, l'IFN γ produites par le lymphocyte **Th1**, l'IL-12 produite par le macrophage et le TNF α produit par les deux types cellulaires.

Les CTL à leur tour produisent des cytokines (IFN α et γ , TNF α et β) qui participent directement ou indirectement aux actions anti-virales ou anti-tumorales.

* IFN γ :

Il provient essentiellement des cellules T **CD4+ Th1** et accessoirement des CD8+ et de quelques cellules NK. Ses actions sont **anti-virales** et **anti-prolifératives**.

C'est un activateur puissant des monocytes/macrophages : on lui a donné également le nom de MAF (Macrophage Arming Factor) surtout pour éliminer des germes intracellulaires.

Il augmente l'expression des molécules HLA de classe I et de classe II.

C'est un facteur de différenciation des lymphocytes T et des lymphocytes B.

Il active des neutrophiles et des cellules NK.

Il agit sur les endothéliums vasculaires pour augmenter l'adhésion des leucocytes.

La Réponse macrophagique : Le macrophage a pour cible des pathogènes intra-cellulaires et nécessite l'aide du lymphocyte T CD4 Th1. Il est attiré au site inflammatoire par des chimiokines (RANTES) et activé par différentes cytokines (IFN γ , GM-CSF, TNF).

Les principaux facteurs de régulation négative du macrophage sont les IL-4 et IL-10, produites par les lymphocytes T CD4 Th2.

Le macrophage produit des cytokines aux activités pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF), capables de rétrocontrôle positif sur le lymphocyte TCD4 Th1 (IL-1, IL-12, TNF), sur le macrophage lui-même (GM-CSF, TNF) ou sur l'hématopoïèse.

* IL-1 : Anciennement appelée LAF (Lymphocyte Activating Factor)

Issue du macrophage activé.

C'est un co-stimulateur puissant des phases précoces d'activation des cellules T.

Elle facilite la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et même des lymphocytes B.

Elle stimule une variété de cellules qui fonctionnent dans les réponses immunitaires et inflammatoires. C'est un puissant inducteur de la sécrétion d'IL-6.

A fortes doses : ils sont responsables de la fièvre, l'augmentation des protéines de la phase aiguë (CRP) et de la cachexie.

Elle a un inhibiteur naturel de formule voisine de la cytokine elle-même, il s'agit de l'IL-1Ra (Antagoniste du Récepteur) qui agit par un mécanisme d'inhibition compétitive. L'IL-1Ra se fixe au récepteur, mais, contrairement à la cytokine, n'entraîne pas le déclenchement de la voie de signalisation. Il est produit par les macrophages activés.

* IL-6 : Initialement décrit sous le nom de BCDF (B Cell Differentiation Factor)

L'IL-6 est le prototype des cytokines multifonctionnelles.

C'est un facteur de différenciation terminale et de maturation des lymphocytes B. En pathologie c'est un facteur de croissance des plasmocytes malins du myélome.

Principalement produite par les monocytes, mais aussi par les cellules T et B, les cellules endothéliales et les fibroblastes.

Elle active aussi les lymphocytes T, et participe à l'hématopoïèse précoce.

L'IL-6 fait synthétiser par les hépatocytes plusieurs protéines sériques de l'inflammation : CRP, haptoglobine, fibrinogène.

L'Immunité à médiation humorale est supportée par les cytokines de type Th2. L'IL-4 et l'IL-10 sont suffisantes pour obtenir l'activation du lymphocyte B mature naïf. L'IL-6, surtout produite par les macrophages est essentiellement un facteur de prolifération plasmocytaire.

Dans les centres germinatifs c'est le type de cytokines produite qui oriente la commutation : IL-4 et IL-13 vers les IgE et les IgG4 ; TGF β et IL-10 vers les IgA ; IL-10 vers les IgG1 et IgG3.

*** IL-4 : Anciennement dénommé BCSF1 (B Cell Stimulating Factor 1),**

C'est la cytokine de l'hypersensibilité immédiate de type I car elle provoque le switch vers la classe IgE.
Elle est produite par les lymphocytes T CD4⁺ et les mastocytes activés.
Facteur de croissance et de différenciation sur les lymphocytes B.
C'est un facteur de croissance autocrine pour la sous-population des lymphocytes T-helper (Th2).
C'est un facteur de croissance pour les mastocytes et pour leur activation (en synergie avec l'IL-3).
Elle active les macrophages mais moins efficacement que l'interféron γ .

*** IL-10 : initialement décrite sous le nom de CSIF ("cytokine synthesis inhibitory factor")**

C'est une cytokine produite par les sous-populations de lymphocytes T régulateurs, les lymphocytes Th2, mais aussi par les monocytes et les lymphocytes B.
Capable d'**inhiber** spécifiquement la synthèse d'interféron γ , des cytokines pro-inflammatoires.
Inhibe la fonction des cellules présentatrices d'antigène en diminuant l'expression des molécules HLA.
Sur la lignée B, elle induit la différenciation terminale en plasmocytes et un taux de synthèse d'immunoglobulines élevé.

B. Cytokines anti-virales

Elles comprennent les interférons de type 1 (IFN α et IFN β), l'IFN γ et l'IL-16

*** Interférons type 1 :**

Les interférons sont des glycoprotéines synthétisées par la plupart des cellules en réponse à différents stimuli, dont les plus importants sont les infections virales.

Leur principale fonction est d'induire un état de résistance à la multiplication virale.

Les interférons sont regroupés en trois familles :

- les interférons alpha (**IFN α**) sont produits par les leucocytes, les monocytes et les NK.
- les interférons bêta (**IFN β**) sont produits par les fibroblastes.
- les interférons gamma (**IFN γ**) sont produits par les lymphocytes T activés et par les cellules NK.

Les interférons **α et β** sont produits à la suite généralement d'infection virale, ils :

- inhibent la réplication virale ainsi que la prolifération cellulaire.
- augmentent le potentiel lytique des cellules NK
- augmentent l'expression des molécules HLA de classe I,
- préparant les cellules à l'action des lymphocytes T CD8 cytotoxiques.

C. Chimiokines

Les chimiokines sont des médiateurs de l'inflammation de faible poids moléculaire définis par leur capacité à recruter des cellules immunocompétentes selon un gradient chimiotactique. Elles exercent cette fonction par liaison à des récepteurs spécifiques. Le site de liaison au récepteur est dans leur région N-terminale : en fonction du nombre d'acides aminés présents entre deux résidus cystéine conservés dans cette région, on distingue quatre familles de chimiokines :

- la famille des CXC-chimiokines : les deux premières cystéines sont séparées par un aa quelconque.
Le chef de file est l'IL-8 (CXCL8), produite principalement par les monocytes/macrophages, c'est un puissant attractant des polynucléaires neutrophiles.
Récepteurs : CXCR.
- la famille des CC-chimiokines : les deux premières cystéines sont adjacentes.
Exercent leur pouvoir attractif sur de nombreuses cellules.
Exemple : CCL2 (MCP1).
Récepteurs : CCR.
- La famille XC : la première cystéine est remplacée par un aa quelconque.
Exemple : Lymphotactine : XCL1 et XCL2.
Récepteurs : XCR.
- La famille CXXXC : 3 aa aléatoires entre les 2 premières cystéines.
Exemple : CX3CL1 (Fractalkine) : entraîne l'adhérence des leucocytes sur les cellules endothéliales
Récepteurs : CX3CR.

D. Cytokines stimulant l'hématopoïèse

Il s'agit des **CSF**, médiateurs contrôlant la différenciation et la maturation des cellules souches hématopoïétiques aussi bien dans la moelle qu'en périphérie.

- IL-3 ou multi-CSF : provient essentiellement des T CD4 activés, agit en synergie avec l'IL-6, sur les cellules souches toutes initiales et également sur les lignées qui en découlent. Elle est spécialement active pour la prolifération, la différenciation des basophiles et des mastocytes.
- GM-CSF : C'est le facteur de stimulation de la lignée granulocytaire et monocyttaire qui provient des ly T activés, des macrophages activés, des cellules endothéliales, des fibroblastes, du stroma de la moelle.
- M-CSF : Le facteur de croissance des monocytes/macrophages.
- G-CSF : Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire.
- IL-7 : agit sur les progéniteurs B. C'est également un facteur de croissance des thymocytes et des ly T matures CD4 et CD8.

Si tu veux que tes rêves soient une réalité... ... La première chose à faire est : " se réveiller "