



Faculté de médecine d' Annaba –CHU Annaba
Service d'Immunologie
2^{ème} année de Médecine
Année universitaire 2019/2020

Cytokines

Auteur :Pr Gadiri –Meriche S.

Plan

- I. Définition**
- II. Nomenclature**
- III. Caractéristiques communes**
- IV. Récepteurs**
- V. Classification**
- VI. Différentes cytokines**

I.DEFINITION

- Groupe complexe de molécules jouant le rôle de **messenger** soit localement, soit à distance.
- Puissants **agents pharmacologiques** des Réponses immunes et inflammatoires
- Glycoprotéines agissant sur les cellules cibles par des **récepteurs** membranaires de nature glycoprotéique
- **Modulent** les capacités fonctionnelles de nombreux types cellulaires
- **Rôle essentiel dans la réponse immune innée et adaptative en Contrôlant:**
 - ❑ L'Activation, Prolifération, Différenciation des T et B
 - ❑ L'Apoptose des T et B
 - ❑ Le Chimiotactisme
- Le Contrôle de l'hématopoïèse
- Rôle dans les phénomènes de résorption osseuse, de fibrose .

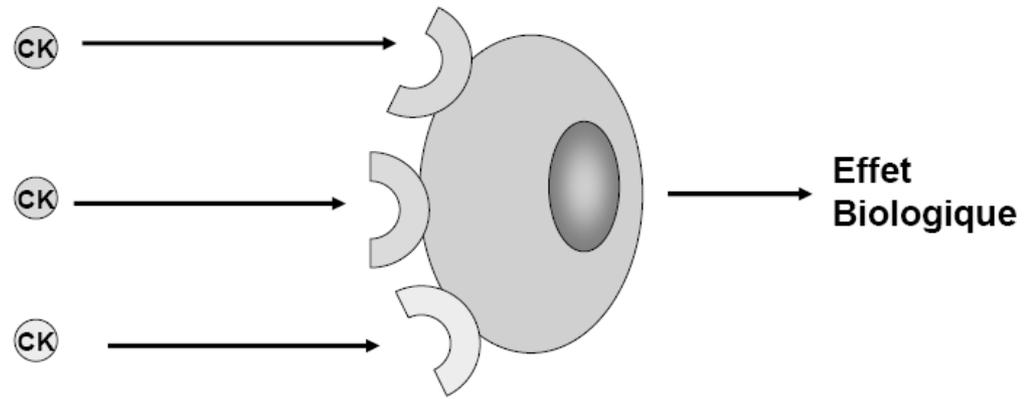
II. NOMENCLATURE

- **Lymphokines** pour leur origine lymphocytaire.
- **Monokines** pour les facteurs produits par les macrophages et monocytes
- **Interleukines** (lymphokines et monokines ayant pour cibles d'autres leucocytes)
- **Cytokines**: terme tenant compte, le mieux, de la réalité (des cellules non leucocytaires peuvent en produire: fibroblastes, cellules endothéliales, cellules épithéliales...)
 - Officiellement en 2008 : **37 interleukines** (IL-1 à IL-37)
 - Exceptionnellement pour certaines Ctk
 - Interférons : **IFN**
 - Certains facteurs de croissance : **GM-CSF, M-CSF, G-CSF**
 - Autres TNF et TGF
 - Chimiokines : cytokines assurant le chimiotactisme et l'activation des leucocytes

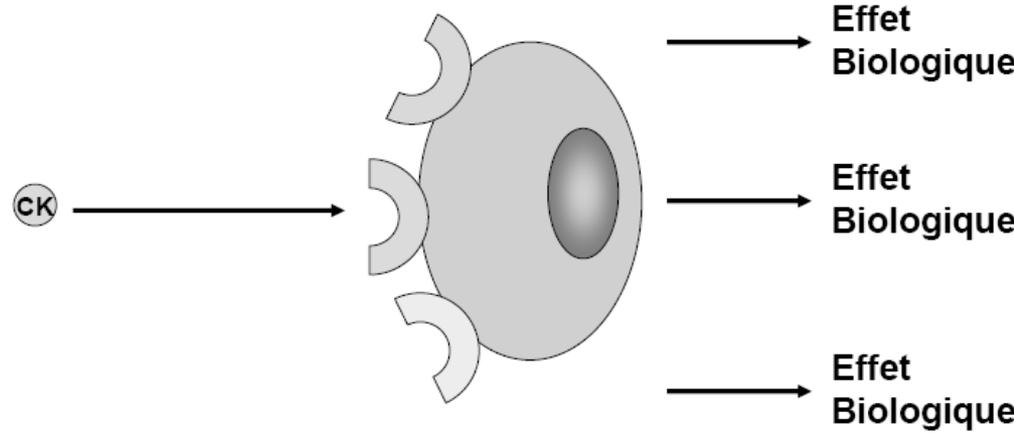
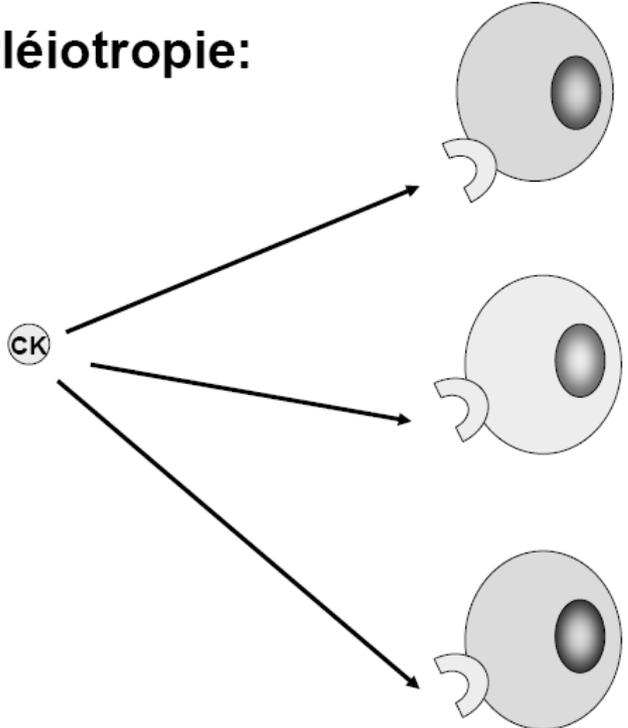
III. CARACTÉRISTIQUES COMMUNES

- **Pléiotropisme**: une même cytokine peut exercer des activités variées sur des types cellulaires distincts
- **Redondance**: une activité biologique donnée peut résulter de l'effet de cytokines distinctes
- **Synergie** : effets de plusieurs cytokines allant sur une même cellule cible
- **antagonisme** : effets opposés
- **Illustrations slides** : 6, 7, 8, 9

Redondance

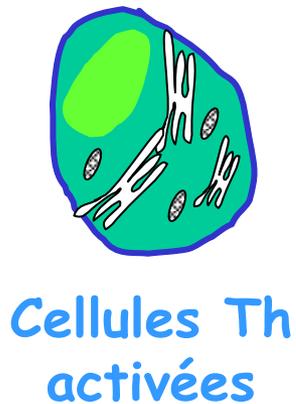


Pléiotropie:

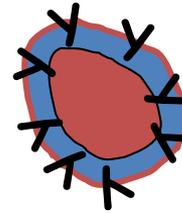


Pléiotropie

1 même cytokine → Effets différents sur des cibles cellulaires variées

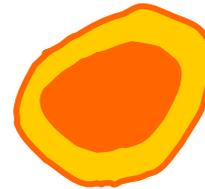


IL - 4



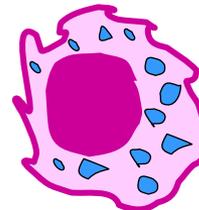
Cellule B

Activation
Prolifération
Différenciation



Thymocyte

Prolifération



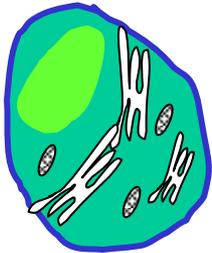
Mastocyte

Prolifération

Redondance

2 cytokines de structure
différente

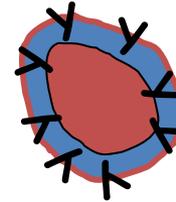
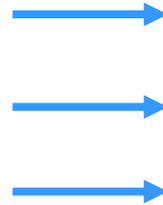
→ Activité biologique voisine sur une cellule



Cellules Th activées



IL - 2
IL - 4
IL - 5



Cellule B

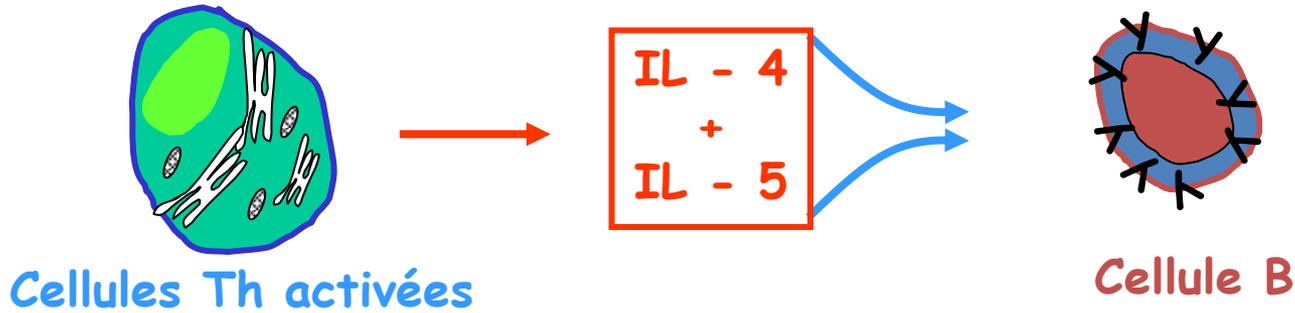
Prolifération

IL - 4 ↔ IL - 13

IL - 2 ↔ IL - 15

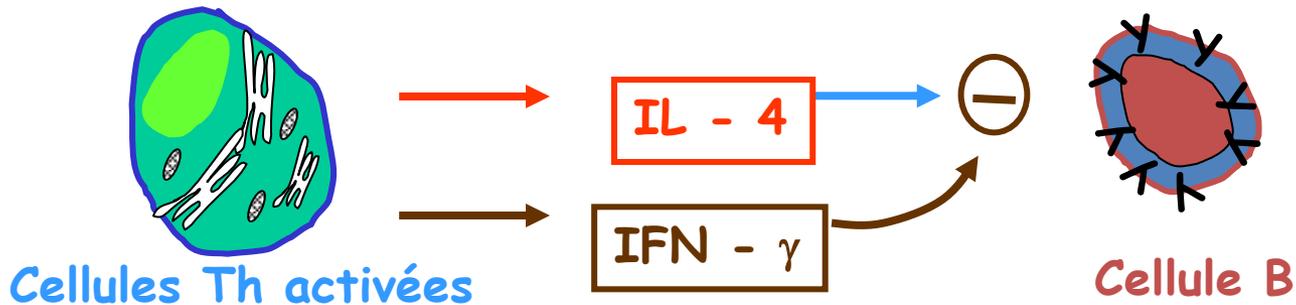
IL - 1 ↔ IL - 6

Synergie



Induit une commutation de classe vers l'IgE

Antagonisme

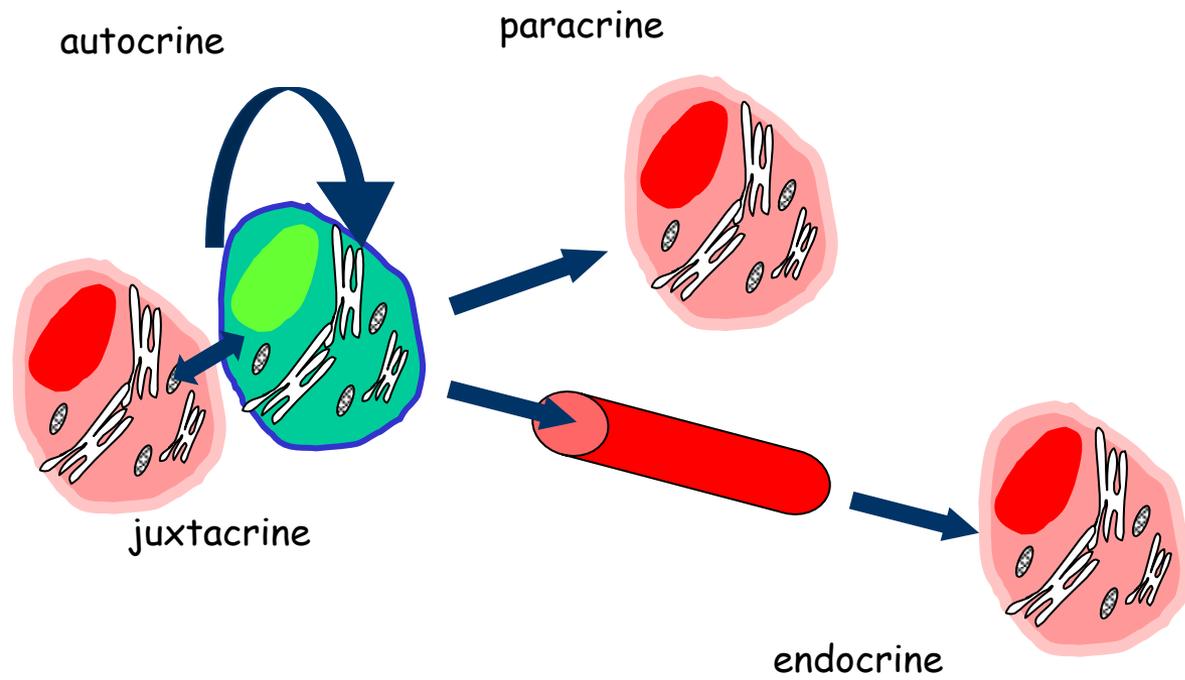


Bloque la commutation de classe vers l'IgE induite par l'IL-4

MODE D'ACTION DES CITOKINES

3 modes d'action:

- **Autocrine** : action locale sur le même type de cellule
- **Paracrine** : action locale sur un autre type de cellule
- **Endocrine** : action à distance sur la cellule cible
- **Actions souvent redondantes**
- **Influencent souvent d'autres cytokines**
 - Cascade des interleukines
 - Parfois synergie



IV. RECEPTEURS DES CYTOKINES

COMPOSITION MULTIMERIQUE DES RECEPTEURS

- 2 à 3 chaînes distinctes:
- 1 chaîne α confère l'affinité et la **spécificité** de la liaison
- 1 chaîne β (et éventuellement 1 chaîne γ) :
 - ❑ Indispensable à la formation d'un **récepteur de haute affinité**
 - ❑ Indispensable à **transduction** du signal
 - ❑ **Commune** dans certains cas à **plusieurs CtkR** apparentés

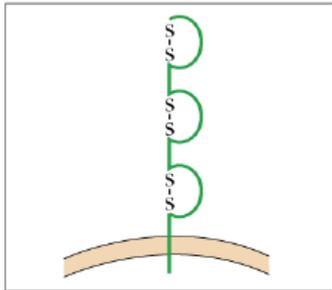
Récepteurs

A- Les familles-Classification

RECEPTOR FAMILY

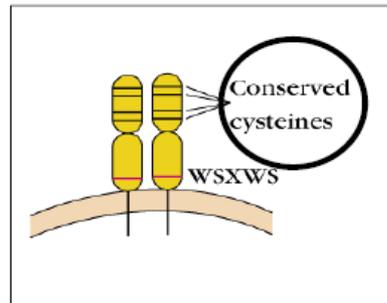
LIGANDS

(a) Immunoglobulin superfamily receptors

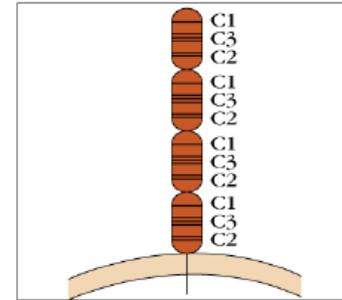


IL-1
M-CSF
C-Kit

(b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)



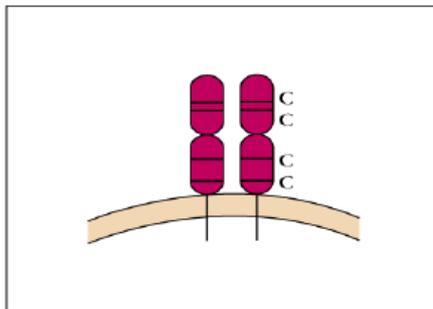
(d) TNF receptors



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

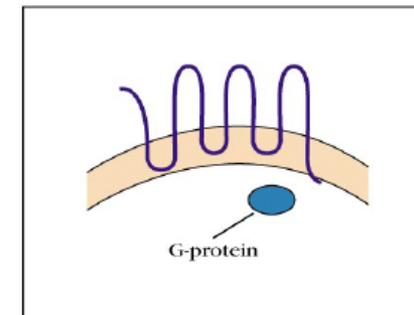
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

(c) Class II cytokine receptors (interferon)



IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

(e) Chemokine receptors



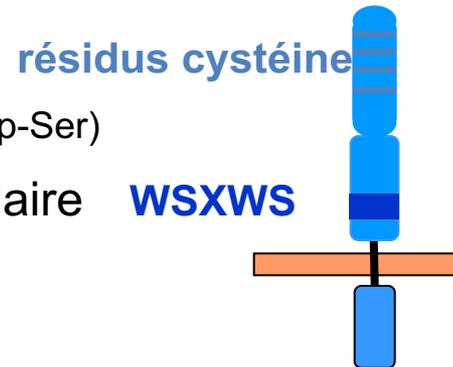
IL-8
RANTES
MIP-1
PF4
MCAF
NAP-2

Classification selon les récepteurs : cinq familles de récepteurs des cytokines

1) récepteurs des hématopoïétines (récepteur des cytokines de type I)

- 4 résidus Cys conservés
- un motif WSXWS conservé (Trp-Ser-X-Trp-Ser)
- pas d'activité tyrosine kinase intracellulaire
- oligomérisation fréquente

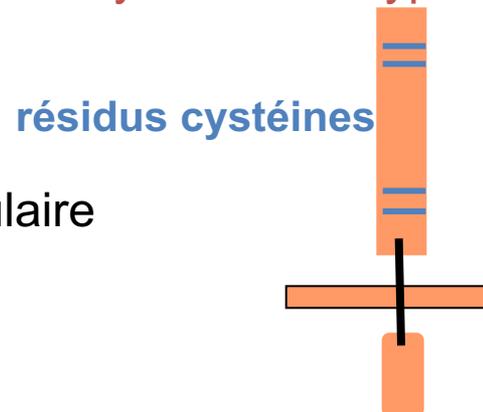
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9,
IL-11, IL-15, GM-CSF,



2) récepteurs des interférons (récepteur des cytokines de type II)

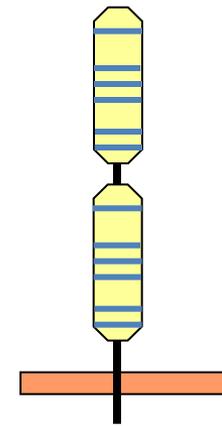
- 4 résidus Cys conservés
- pas de motif WSXWS conservé
- pas d'activité tyrosine kinase intracellulaire

IFN α , IFN β , IFN γ , IL-10



3) récepteurs des TNF (type III)

- domaines répétitifs riches en cystéines (3 à 6)
- Les membres de cette famille sont impliqués dans les phénomènes d'apoptose

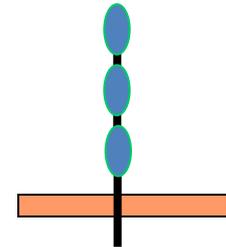


TNF α , TNF β , CD40, NGF, FAS...

4) récepteurs de la superfamille des Immunoglobulines (type IV)

- formés de domaines de type Immunoglobuline

IL-1, M-CSF, C-Kit

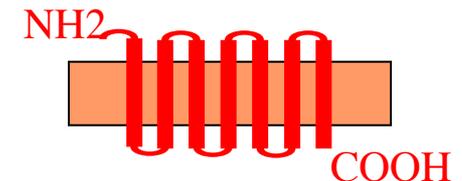


5) récepteurs des chimiokines

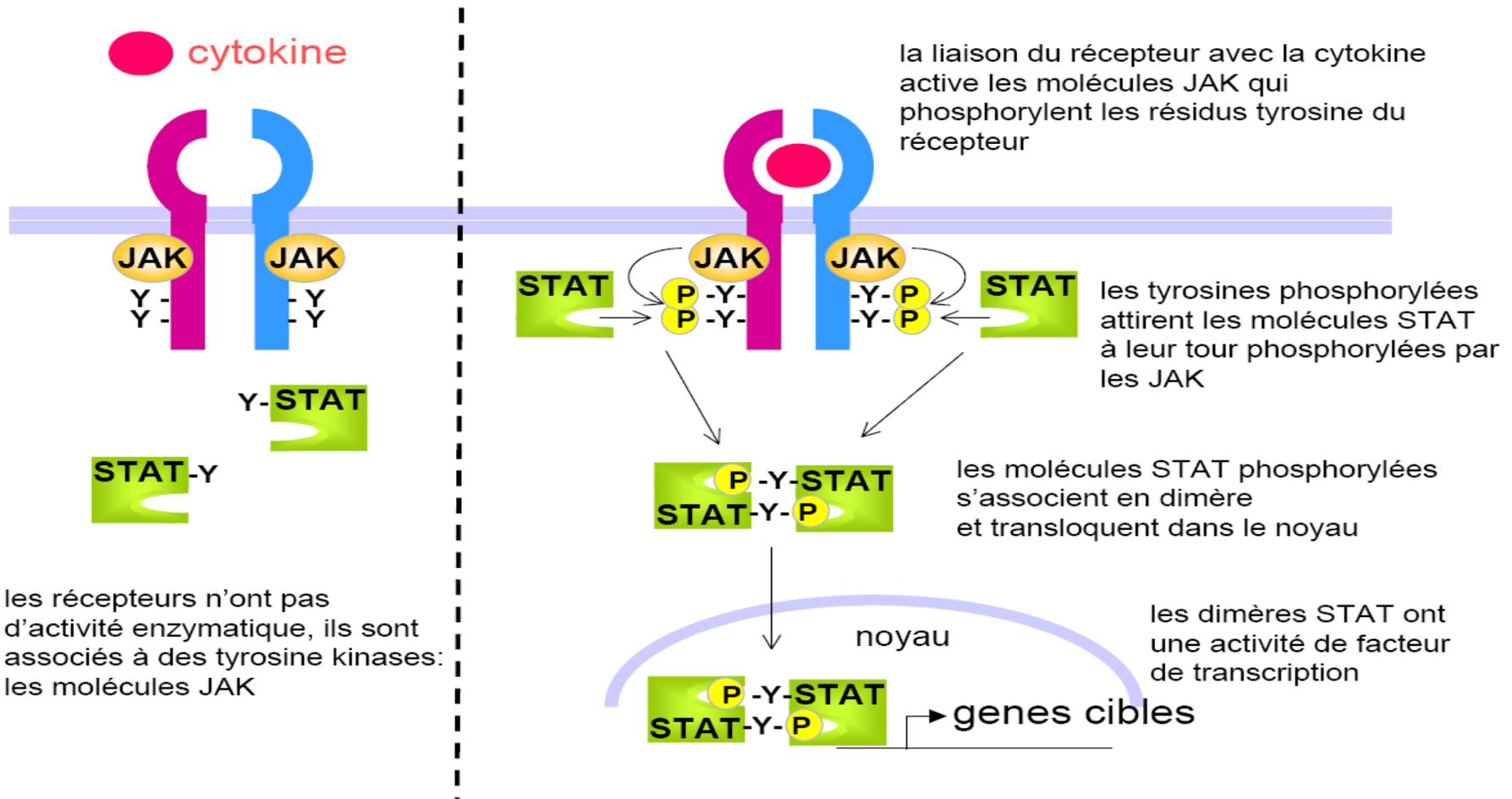
- contiennent 7 domaines transmembranaires

IL-8, Rantes, MIP-1, PF4.....

nouvelle nomenclature: CXCR, CCR, CX3CR, CR



Effet de liaison d'une cytokine à son récepteur (TRANSDUCTION DU SIGNAL)



- Janus kinase (JAK)
- Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)

TABLE 12-2**STAT and JAK interaction with selected cytokine receptors during signal transduction**

Cytokine receptor	JAK	STAT
IFN- γ	JAK1 and JAK2	Stat1
IFN- α/β	JAK1 and Tyk-2*	Stat2
IL-2	JAK1 and JAK3	Stat5
IL-3	JAK2	Stat5
IL-4	JAK1 and JAK3	Stat6
IL-6	JAK1 (and sometimes others)	Stat3
IL-10	JAK1 and Tyk-2	Stat3
IL-12	JAK2 and Tyk-2	Stat4

*Despite its name, Tyk-2 is also a Janus kinase.

SOURCE: Adapted from E. A. Bach, M. Aguet, and R. D. Schreiber, 1997, *Annual Review of Immunology* **15**:563.

Table 12-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

V.CLASSIFICATION DES CYTOKINES

Deux types de classification peuvent être proposer :

1-Classification en « familles » :

- Interférons : **IFN α , β , γ**
- « Colony Stimulating Factors » (**CSF**)
et facteurs de croissance
- Interleukines : **IL-1 à IL-37 ...**
- Tumor Necrosis Factor : **TNF (TNF α); TNF β = LT**
- Chimiokines (> 50)

2-CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES CTKs

Basée sur le type de réponse dans laquelle sont impliquées ces médiateurs

- Cytokines des **réponses immunitaires** : quasi-totalité des **IL, IFN γ , TNFs**
- Cytokines **anti-virales**: IFNs de type 1 et 2, IL-16
- Cytokines de **l'inflammation et fibrose**
 - ❑ **pro-inflammatoires** : **IL-1, TNF, IL-6**
 - ❑ **anti-inflammatoires et/ou fibrose** : IL-1-RA, IL-10, TGF β (transforming growth factor bêta)
- Cytokines de **l'hématopoïèse**: CSF, SCF, IL-13, IL-5 et IL-7
- **Chimiokines** : recrutement des cellules vers le site du conflit

TABLE 12-1

Functional groups of selected cytokines¹

Cytokine*	Secreted by**	Targets and effects
SOME CYTOKINES OF INNATE IMMUNITY		
Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelial cells, epithelial cells	Vasculature (inflammation); hypothalamus (fever); liver (induction of acute phase proteins)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Macrophages	Vasculature (inflammation); liver (induction of acute phase proteins); loss of muscle, body fat (cachexia); induction of death in many cell types; neutrophil activation
Interleukin 12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells; influences adaptive immunity (promotes T _H 1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B cell lineage)
Interferon α (IFN- α) (this is a family of molecules)	Macrophages	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
Interferon β (IFN- β)	Fibroblasts	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
SOME CYTOKINES OF ADAPTIVE IMMUNITY		
Interleukin 2 (IL-2)	T cells	T-cell proliferation; can promote AICD. NK cell activation and proliferation; B-cell proliferation
Interleukin 4 (IL-4)	T _H 2 cells; mast cells	Promotes T _H 2 differentiation; isotype switch to IgE
Interleukin 5 (IL-5)	T _H 2 cells	Eosinophil activation and generation
Interleukin 25 (IL-25)	Unknown	Induces secretion of T _H 2 cytokine profile
Transforming growth factor β (TGF- β)	T cells, macrophages, other cell types	Inhibits T-cell proliferation and effector functions; inhibits B-cell proliferation; promotes isotype switch to IgE; inhibits macrophages
Interferon γ (IFN- γ)	T _H 1 cells; CD8 ⁺ cells; NK cells	Activates macrophages; increases expression MHC class I and class II molecules; increases antigen presentation

¹Many cytokines play roles in more than one functional category.

*Only the major cell types providing cytokines for the indicated activity are listed; other cell types may also have the capacity to synthesize the given cytokine.

**Also note that activated cells generally secrete greater amounts of cytokine than unactivated cells.

VI. DIFFÉRENTES CYTOKINES

Cytokines de Immunité adaptative

CYTOKINES DES R.I.

Cytokines des Sous-populations de Ly TCD4 Th1 et Th2

LyT CD4 : pivot, chef d'orchestre de la R.I.

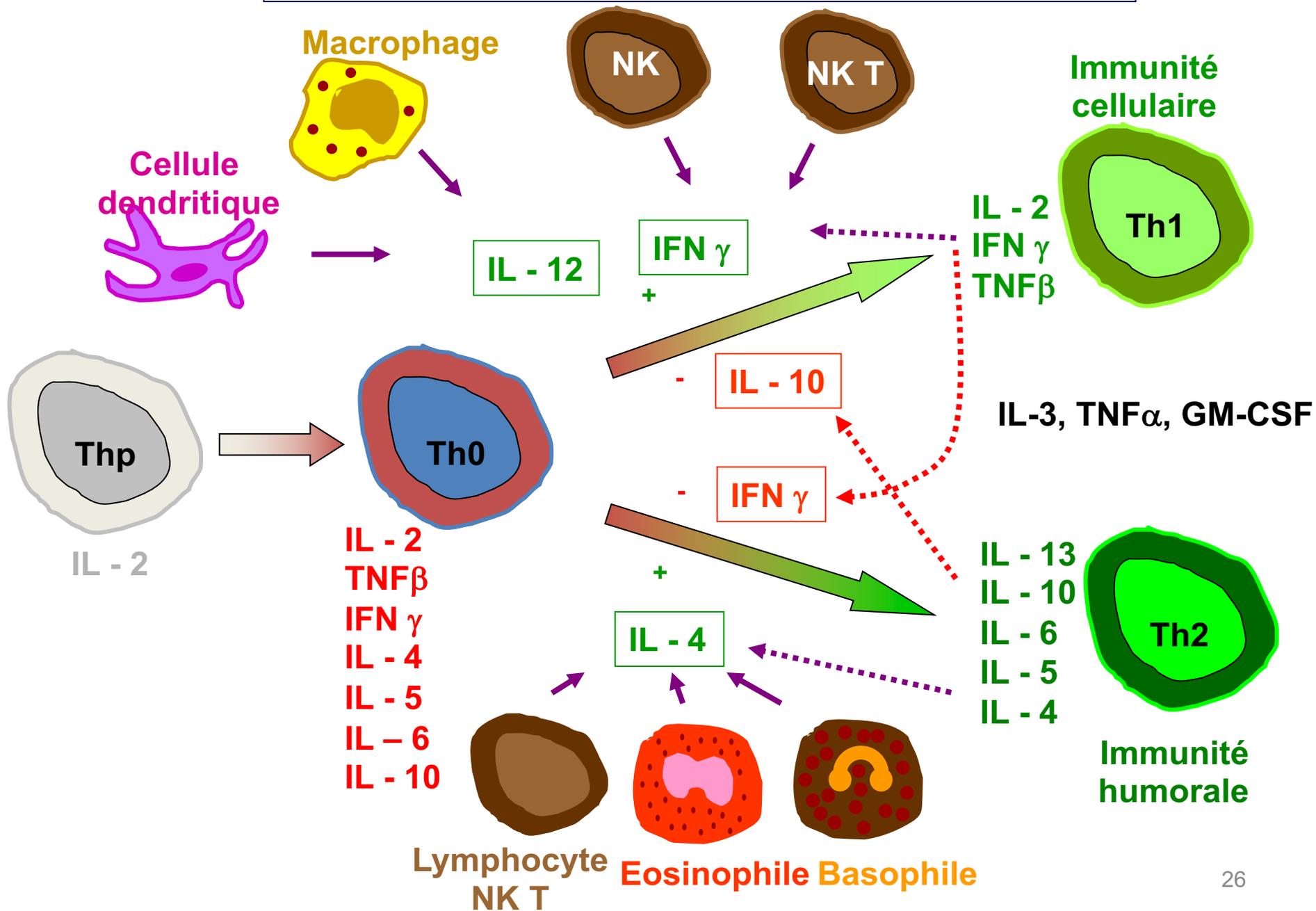
Deux s/p de T CD4 selon un profil distinct des Ctk's produites

Ly T CD4 naïf : activé par Ag via liaisons avec **DC** (TCR/CD3, CD28)

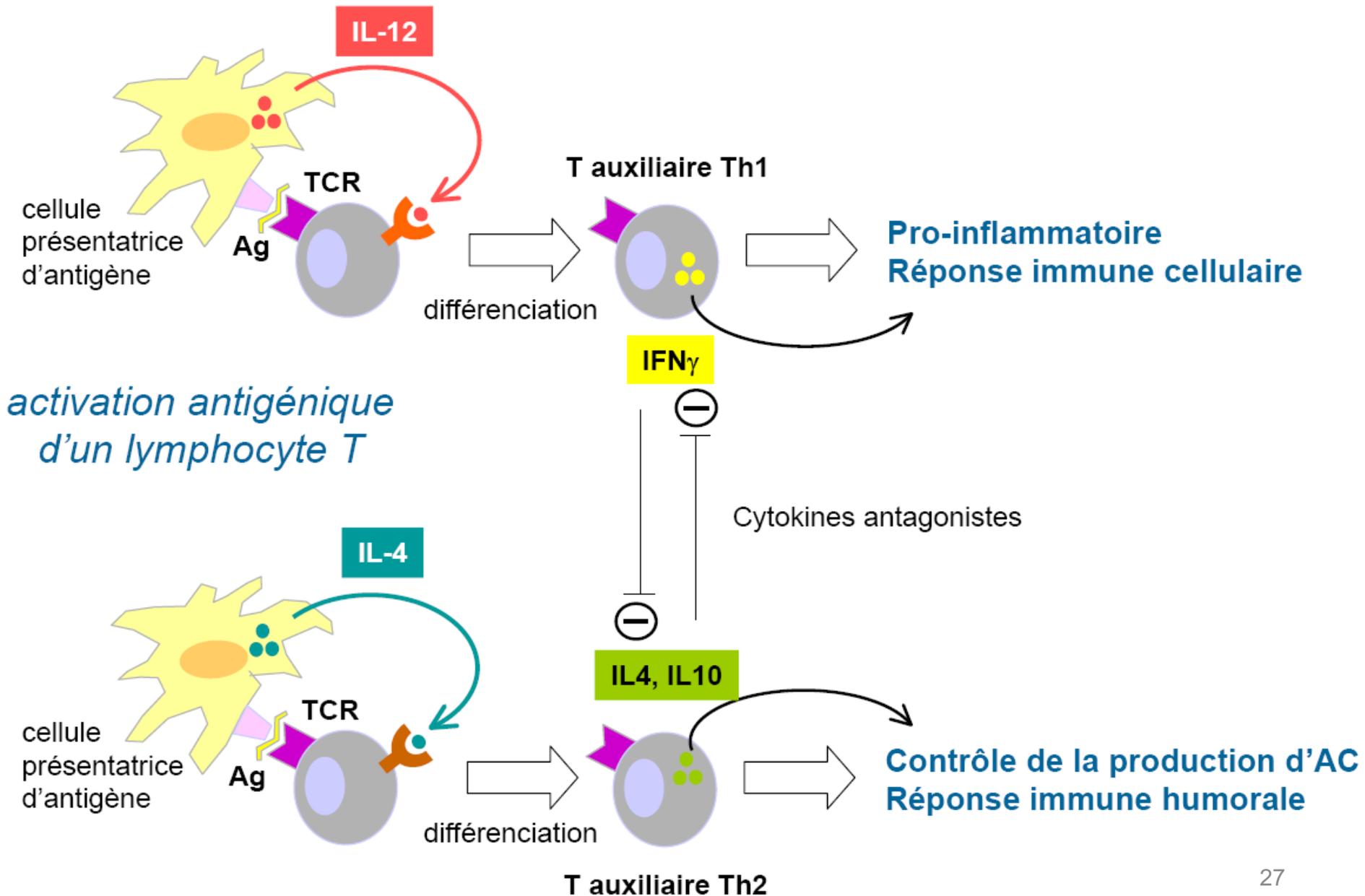
Activation nécessitant sécrétion par la CPA de **IL-10** et **IL-12**

	TH1	TH2
IL-3, TNF α , GM-CSF	+	+
IL-2, IFNγ, TNFβ	+	-
IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	-	+
R.I. plutôt cellulaire	+	-
R.I. plutôt humorale	-	+

Rôles des cytokines dans l'immunité adaptative



Les cytokines régulent la réponse immune T



CYTOKINES ANTI-VIRALES

Les interférons et leur mode d'action

	Interféron de type I		Interféron de type II
Cytokine	IFN α	IFN β	IFN γ
Nombres	$\cong 20$	1	1
Source	leucocytes	nombreuses cellules (fibroblastes)	LT CD4+ Th1 LT CD8+ NK
Cellules cibles	Induction état anti-viral sur toutes les cellules		macrophage
Effets biologiques	Inhibition de la réplication virale		Augmentation de l'expression de CMH I et CMH II
	Augmentation de l'expression de CMH 1		Activation des macrophages
	Activation des cellules NK		Activation de la voie Th1

LES INTERFERONS (IFNs)

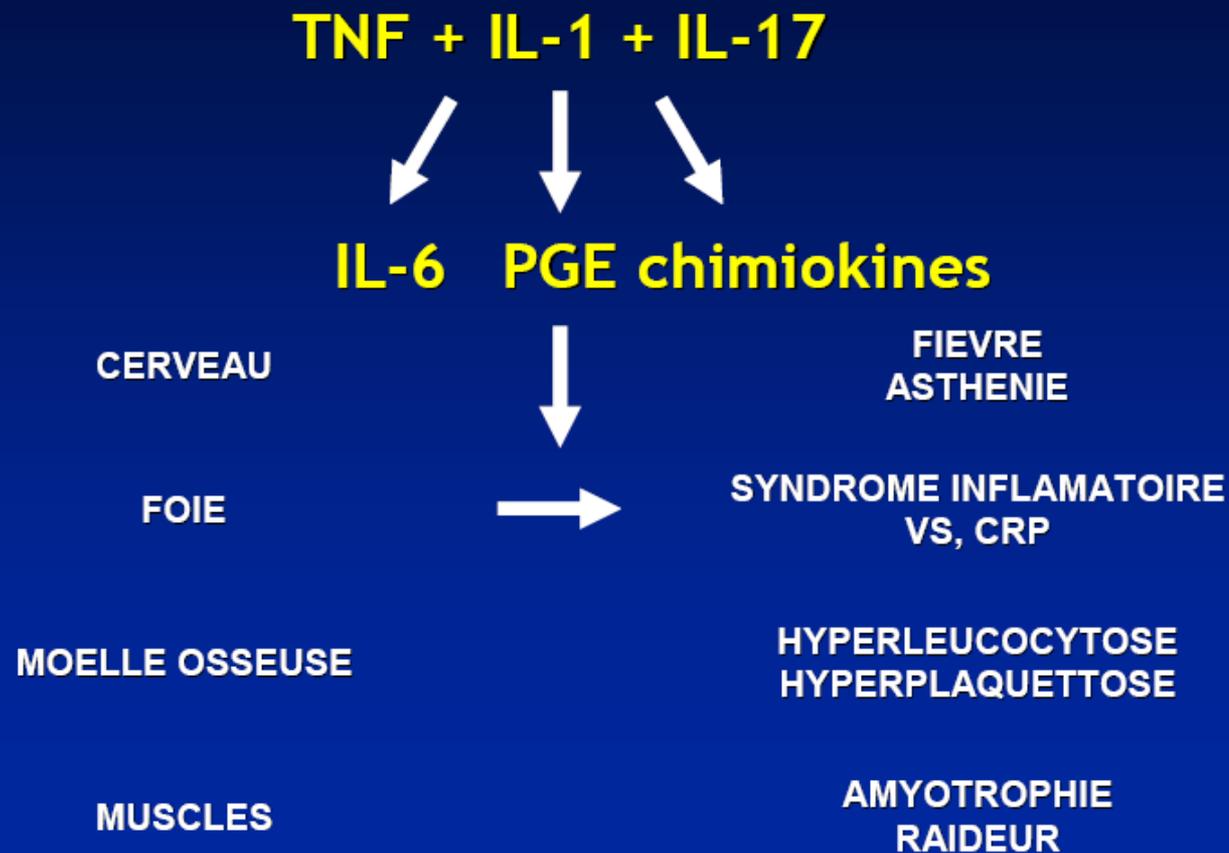
- ❑ Protéines douées d'activité **anti-virale** et de propriétés immunomodulatrices et antitumorales
- ❑ Trois type d'interférons
 - ✚ **IFN α** produit par leucocytes (macrophages, cellules B...)
 - ✚ **IFN β** produit par fibroblastes
 - ✚ **IFN γ produit essentiellement par LyT activés.**
 - Récepteur membranaire différent de ceux de IFN α et IFN β
 - Activité antivirale différente de celle des IFN α et IFN β (restriction d'espèce, efficacité fonction du type de virus, induction plus lente)
 - Active les **capacité cytotoxiques des macrophages** vis-à-vis des cibles tumorales (activation de la NO-synthétase)
 - Active les **capacité cytotoxiques des LyT et des NK**
 - **↑** expression du RF γ de haute affinité sur les cellules myélomonocytaires
 - **↑** expression des Ag du CMH (classe I sur ttes les cellules, classe II sur macrophages, cellules B, et mastocytes)
 - Rôle important dans la **polarisation TH1/TH2** (puissant inhibiteur de la prolifération TH2)

Principales fonctions des cytokines produites par les effecteurs T

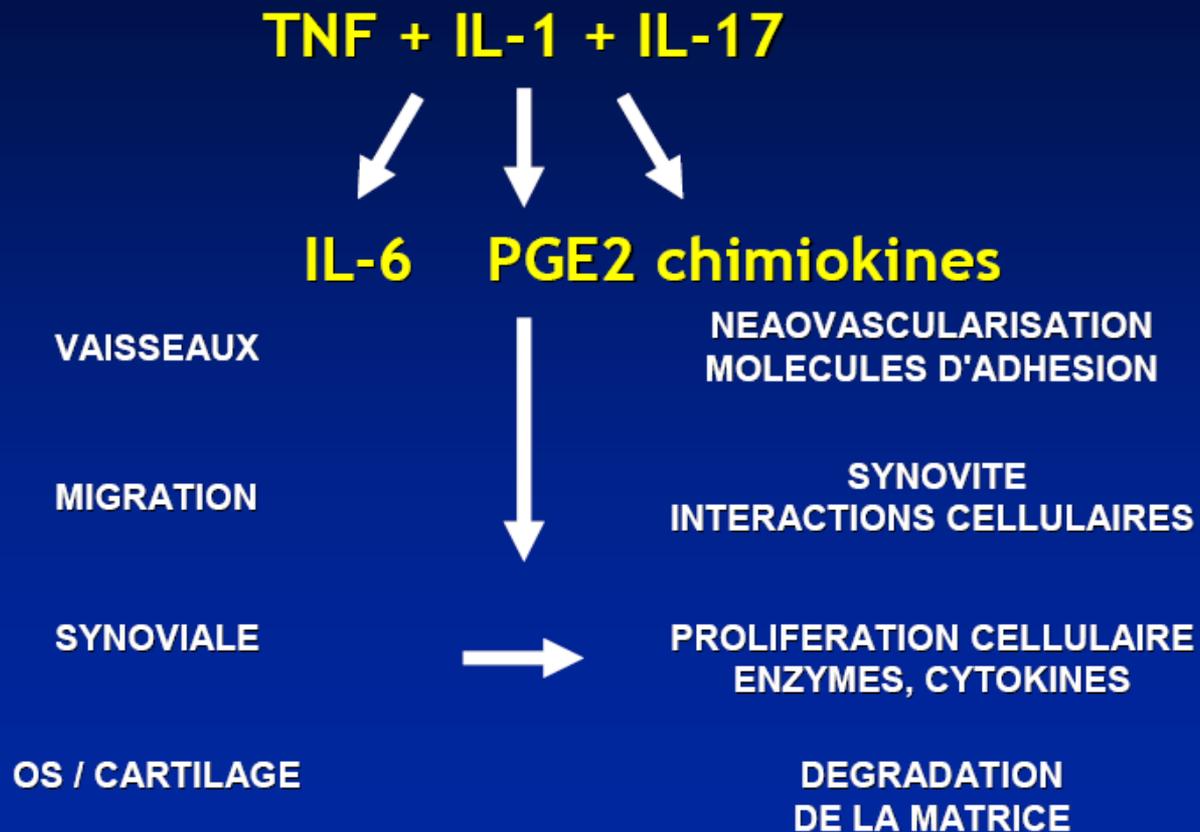
Th1 et CTL	IL-2	Prolifération des lymphocytes T	
	IFN- γ	Active les M \emptyset , inhibe les Th2, active NK, production IgG2a	
	LT- α	Active les M \emptyset , apoptose	
	TNF- α	Active les M \emptyset et les cellules endothéliales	
Th2	IL-4	Active les lympho B, production d'IgE et IgG4 Prolifération des lymphocytes T	
	IL-5	Facteur de croissance des éosinophiles Production d'IgA (souris)	
	IL-13	Equivalent à IL-4	
Th17	IL-17	Induit la production de chimiokines par fibroblastes et cellules épithéliales Recrute les PNN	
Treg, Th2	IL-10	Inhibe les M \emptyset , Inhibe les Th1	
Treg	TGF- β	Inhibe les T et les M \emptyset	
Th1, Th2 et CTL	IL-3	Facteur de croissance des cellules souche hématopoïétiques	
	GM-CSF	Myléopoïèse (production de PNN, M \emptyset , DC)	41

**Cytokines
pro-inflammatoires
Impliquées dans
L' Immunité innée**

Cytokines et manifestations systémiques



Cytokines et manifestations locales



Cytokines et hématopoïèse

Hématopoïèse :

- maintient de la formule sanguine,
- répondre rapidement et de façon contrôlée aux situations d'urgence, telle qu'une infection sévère au cours de laquelle le nombre de globules blancs peut augmenter de façon significative . Ce phénomène résulte de l'effet de cytokines produites par les lymphocytes T activées (IL-3, GM-CSF, IL-5, IL-6...) ou encore par les macrophages, les cellules endothéliales ou les fibroblastes (G-CSF, M-CSF, IL-6...).

