

Cytokines

- **Facteurs solubles de communication inter-cellulaire**
- **Produits après activation & pour induire un effet sur la fonction cellulaire (prolifération, différenciation ...)**
- **Leurs effets sont médiés par les récepteurs cellulaires**

§ paracrine

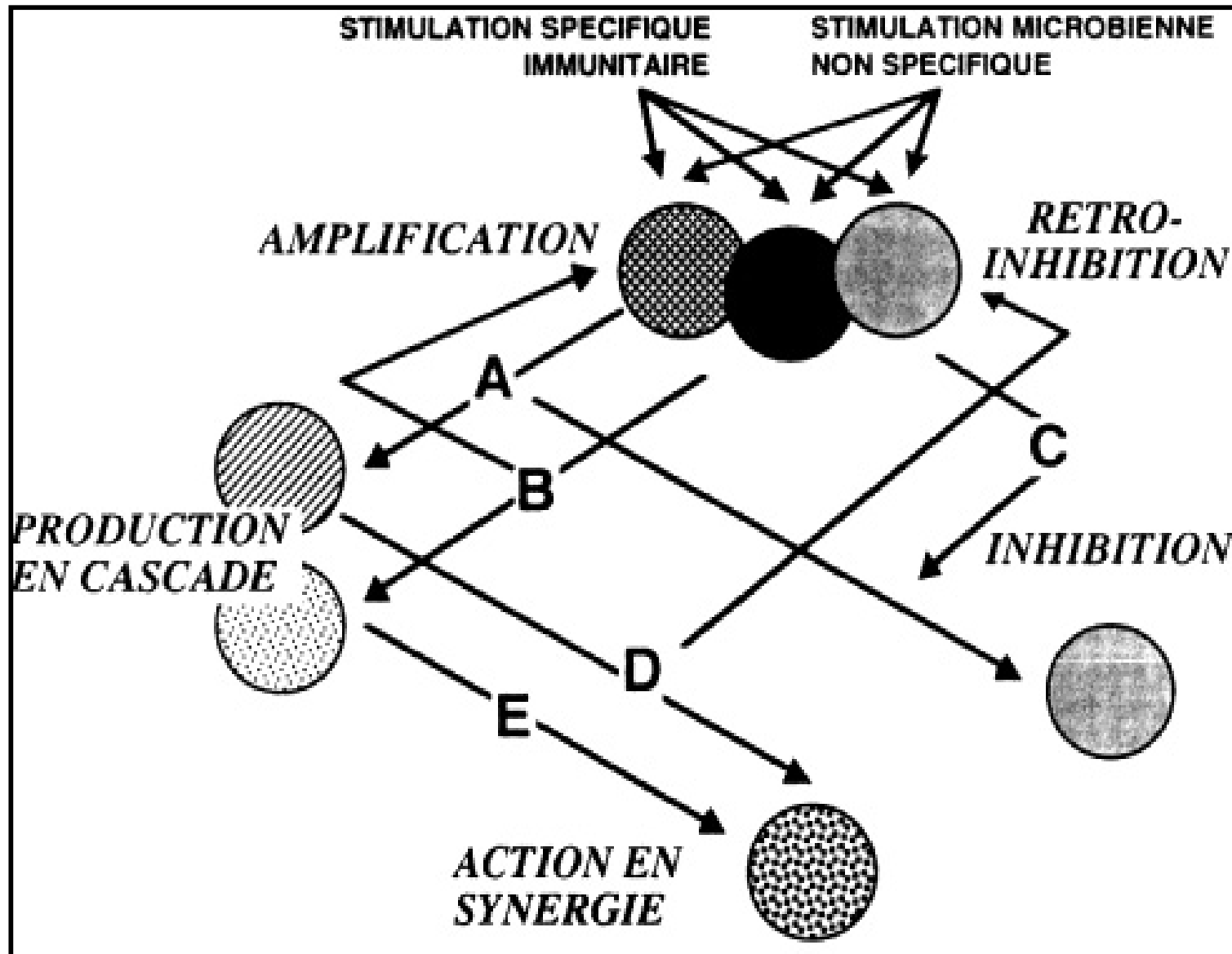


§ autocrine

§ juxtacrine (contact membranaire)

§ endocrine (IL1, IL6)

Systeme complexe



Classification en plusieurs familles :

- Interleukines**
- Interférons (α , β , g)**
- Tumor necrosis factor ($\alpha - \beta$)**
- Transforming growth factor**

Comment étudier le rôle des cytokines ?

§ cultures cellulaires in vitro : stimulation ou inhibition

§ expression sur cellules ou tissus

§ modèles animaux :

- souris sauvages**
- génétiquement modifiées : knock-out ou transgénique**

Souris knock-out :

- IL1b :** pas de réponse inflammatoire, ni de fièvre
- IL6 :** infection bactérienne ++, æ taux d'Ac viral
- IL10 :** æ croissance, entérocolite chronique
- TGF- β 1:** décès à 24 jours, ä inflammation tissulaire
- gp 130 :** trouble du développement du cœur, décès à 16 jrs

L'effet des cytokines est médié par les récepteurs :

- Formes membranaires (activation ou blocage d'un signal)**
- Récepteurs solubles permettent de réguler leurs effets**

Les récepteurs membranaires

regroupés selon une structure primaire commune

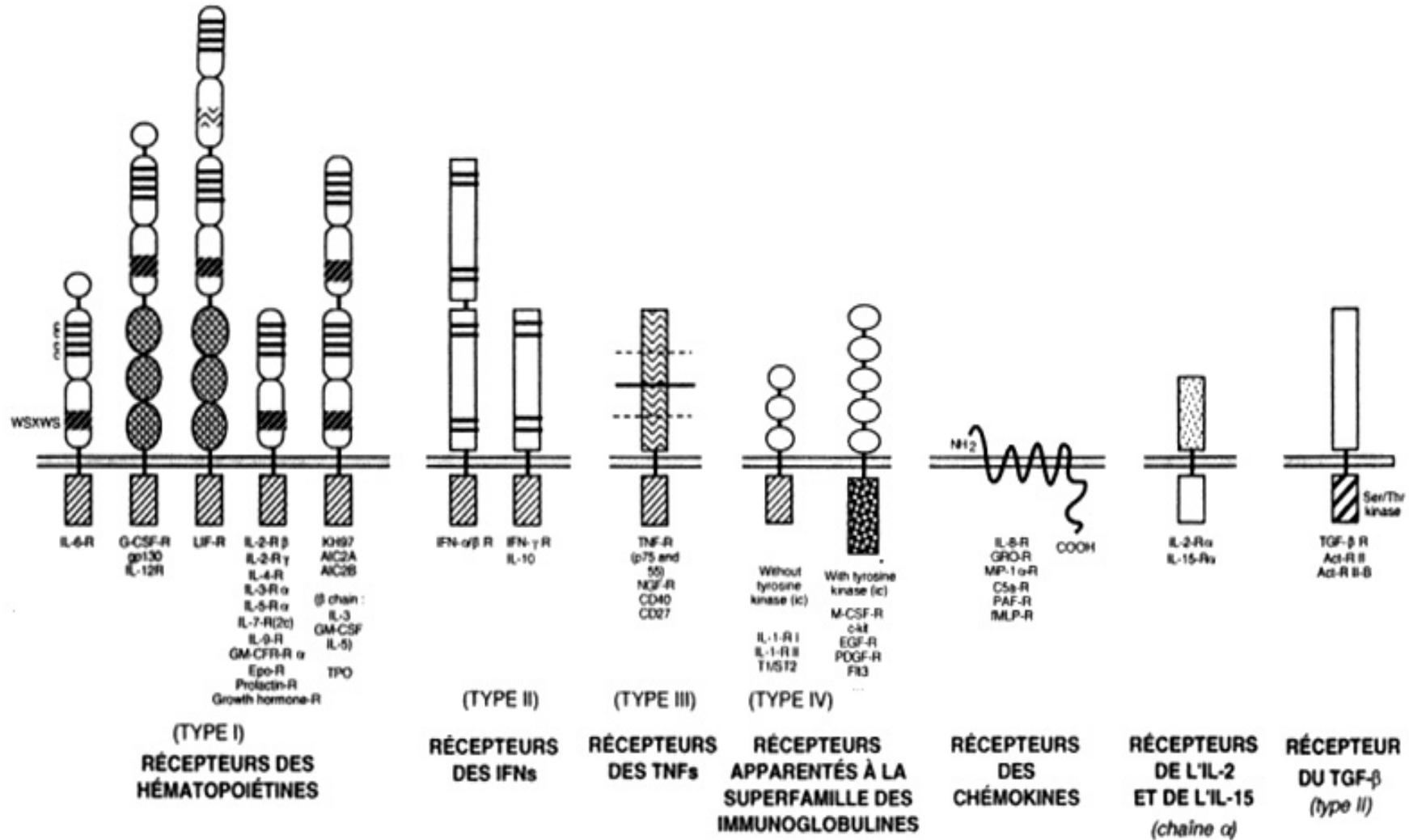


FIG.2.1 — Différentes familles de récepteurs des cytokines : c = cystéines; WSXWS = motif Tryptophane-Sérine-acide aminé quelconque-Tryptophane-Sérine; O- motif "Immunoglobulin-like".

Mécanismes d'action des récepteurs :

Dimérisation :
(2 ou 3 chaînes distinctes)

1) Chaîne α : reconnaît le ligand

2) Chaîne β ou γ :

- ne reconnaît pas le ligand
- s'associe à la chaîne α pour transmettre le signal intra- ζ

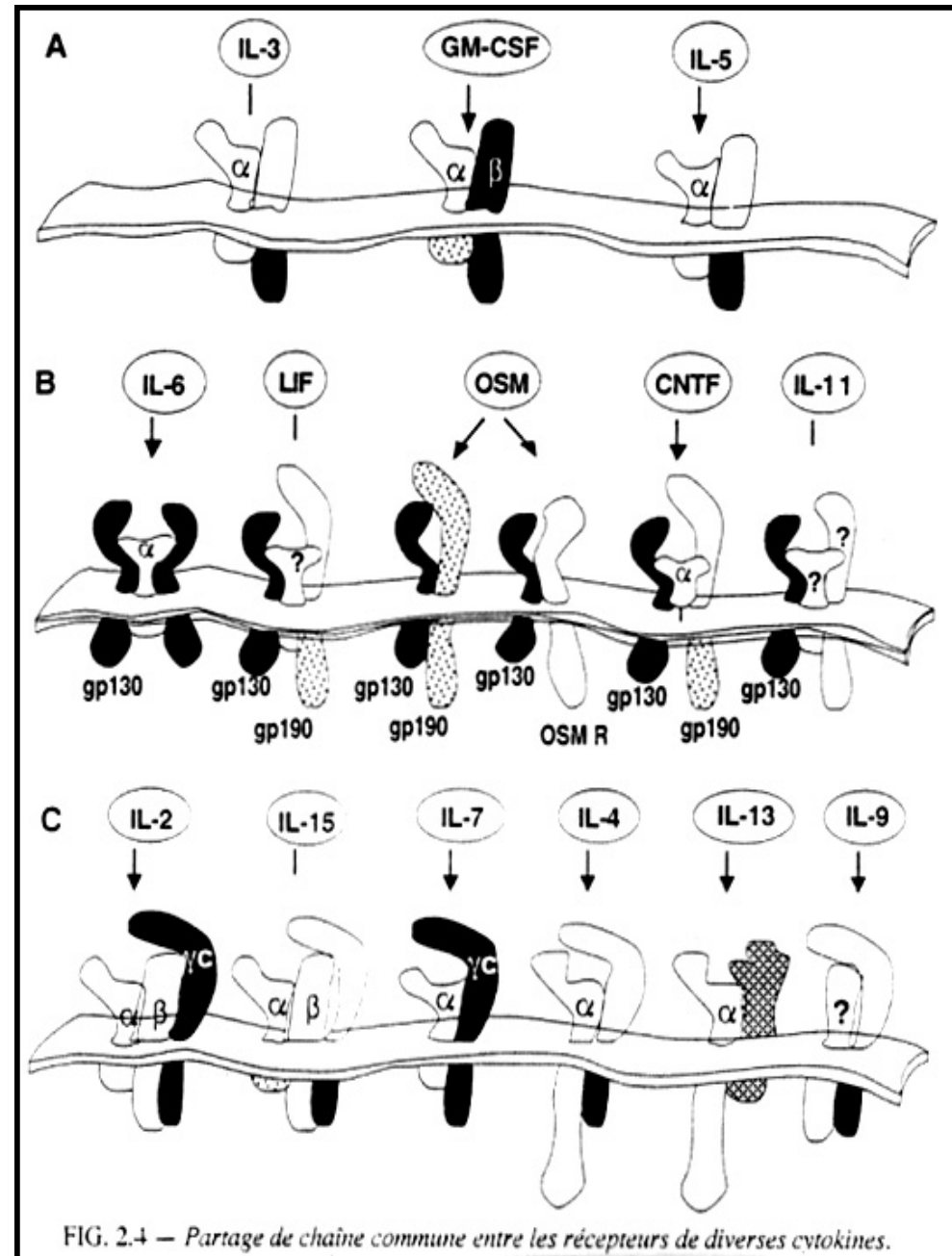


FIG. 2.4 — Partage de chaîne commune entre les récepteurs de diverses cytokines.

Il existe deux types de récepteurs :

**1) associé au tyrosine kinases : MAP kinase
 RAS kinase**

2) sans tyrosine kinase dits serine- thréonine kinase

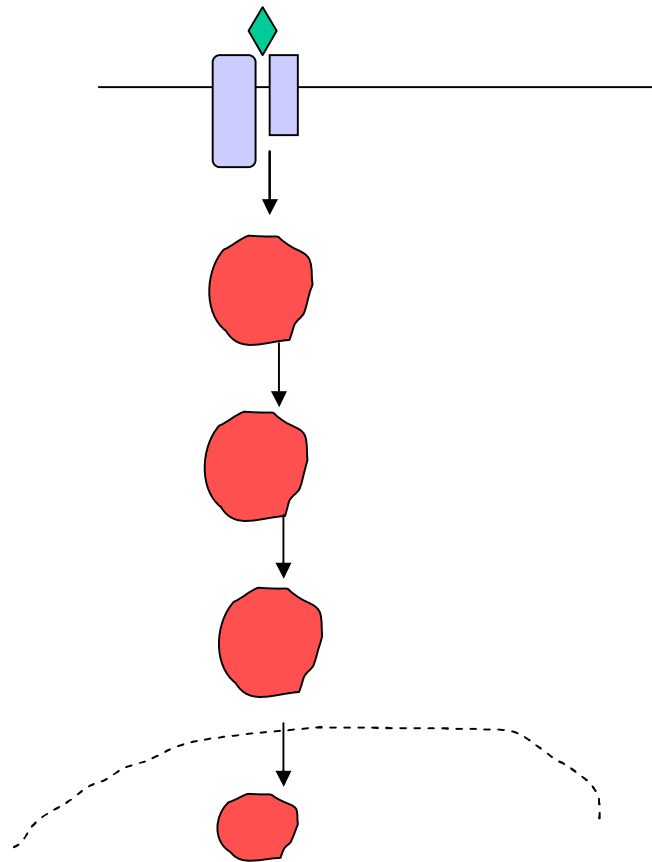
Famille JAK



Famille Src



Transduction du signal



Fixation du ligand sur le récepteur

Phosphorylation des protéines par des tyrosines kinases

Cascade de phosphorylation



Liaison au promoteur des gènes



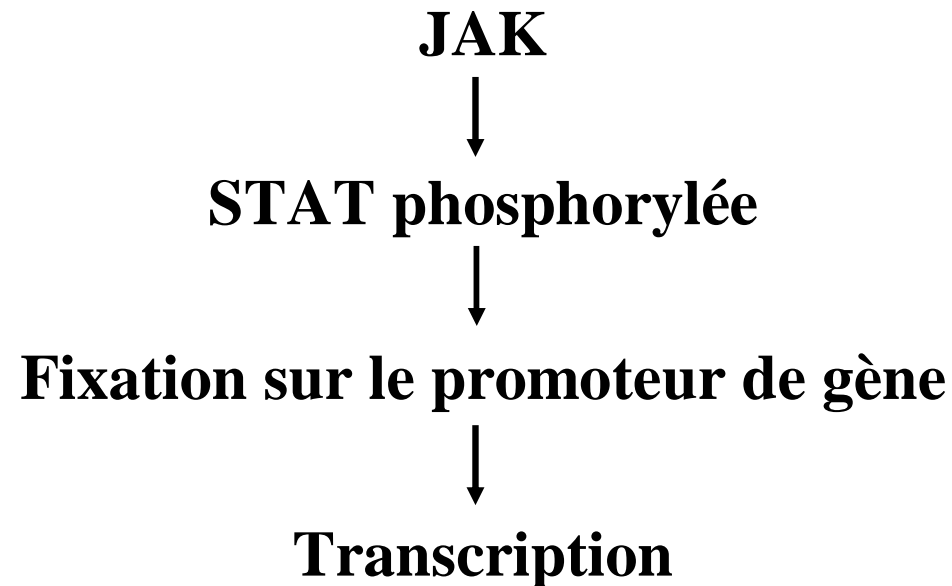
Réponse ζ

**différenciation
prolifération
apoptose**

Transduction du signal

Des protéines vont être phosphorylées pour transmettre le signal : famille STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription)

- protéines à l'état latent dans le cytoplasme
- sont activées par phosphorylation sur un résidu tyrosine (JAK)
- facteurs de transcription



Plusieurs JAK ou STAT peuvent être activées par des cytokines

Pas de spécificité cytokine / JAK-STAT

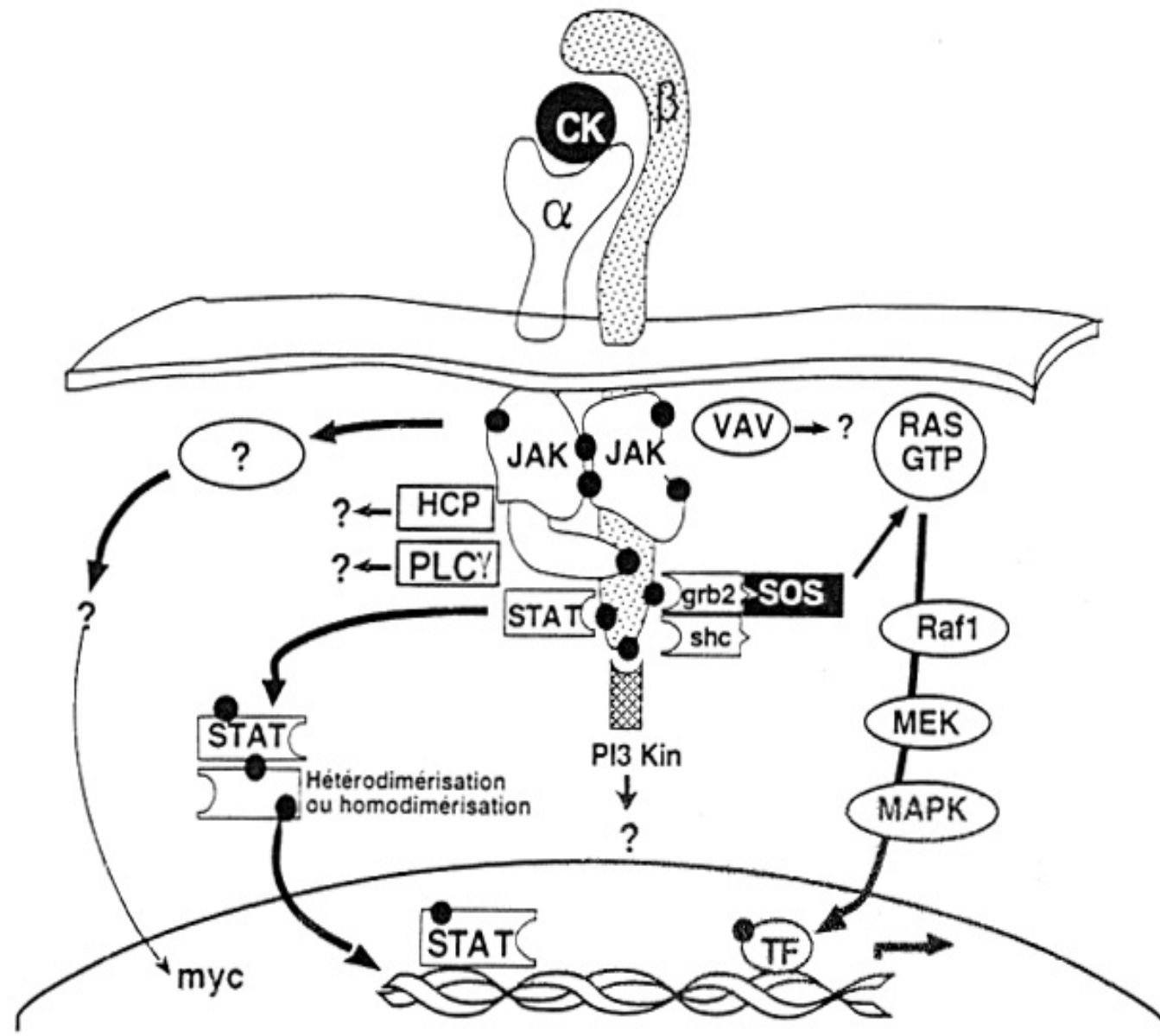


FIG. 2.8 – Schématisation des diverses voies de transduction mises en jeu par la fixation de la cytokine sur son récepteur.

Modulation de l'effet des cytokines

L'effet des cytokines peut être modulée par :

- les récepteurs membranaires
- les récepteurs solubles
- des protéines modulant le signal

1) Mise au repos du système d'activation :

- internalisation ou déphosphorylation du récepteur

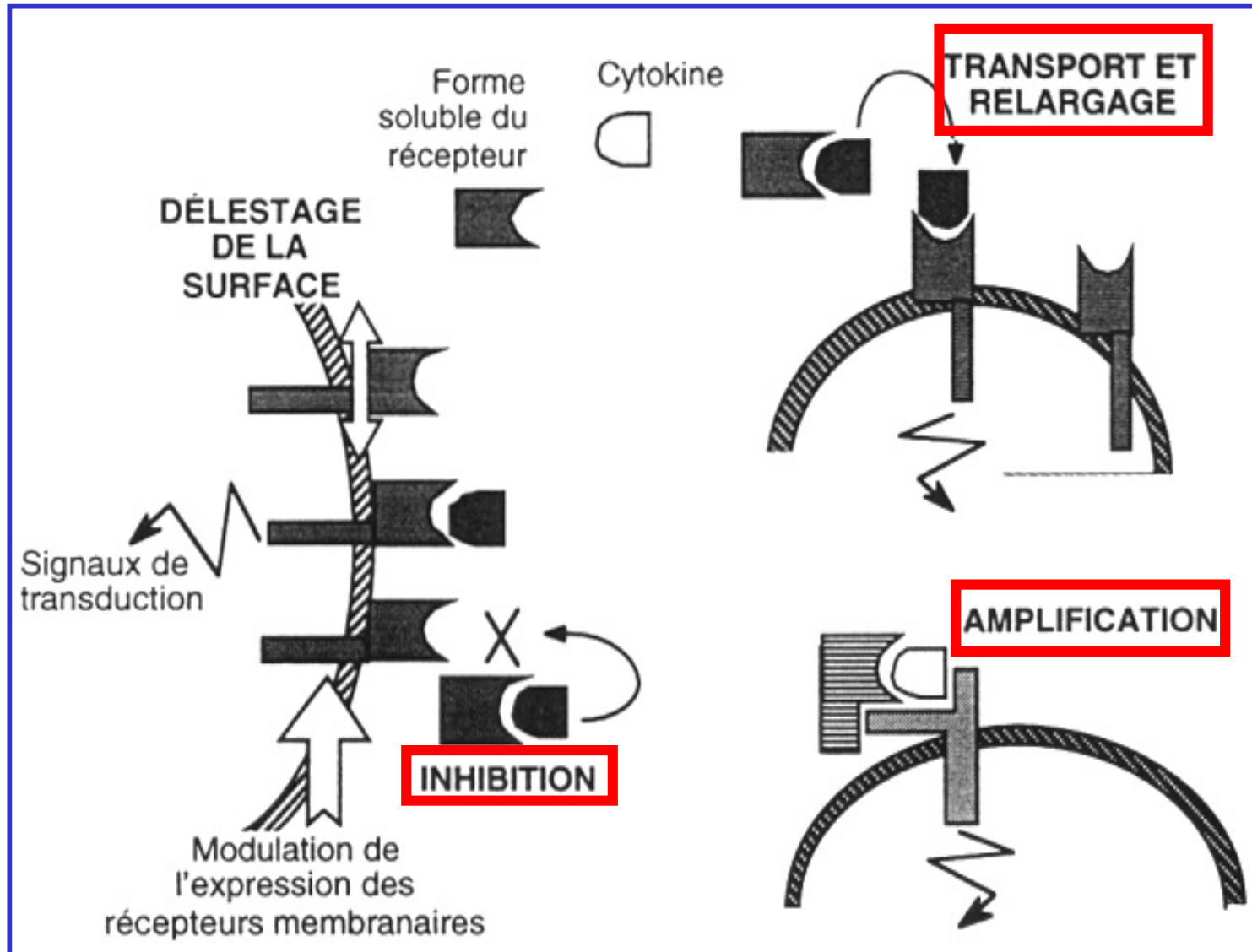
2) Par les récepteurs solubles qui se lient spécifiquement au ligand (affinité plus faible que pour le récepteur)

Les récepteurs solubles résultent :

à du clivage protéolytique de la forme membranaire

à de l'épissage alternatif du mRNA des récepteurs (sans partie membranaire)

Récepteurs solubles



Rôles des récepteurs solubles :

- **antagoniste** (IL1, IL4, LIF...) :

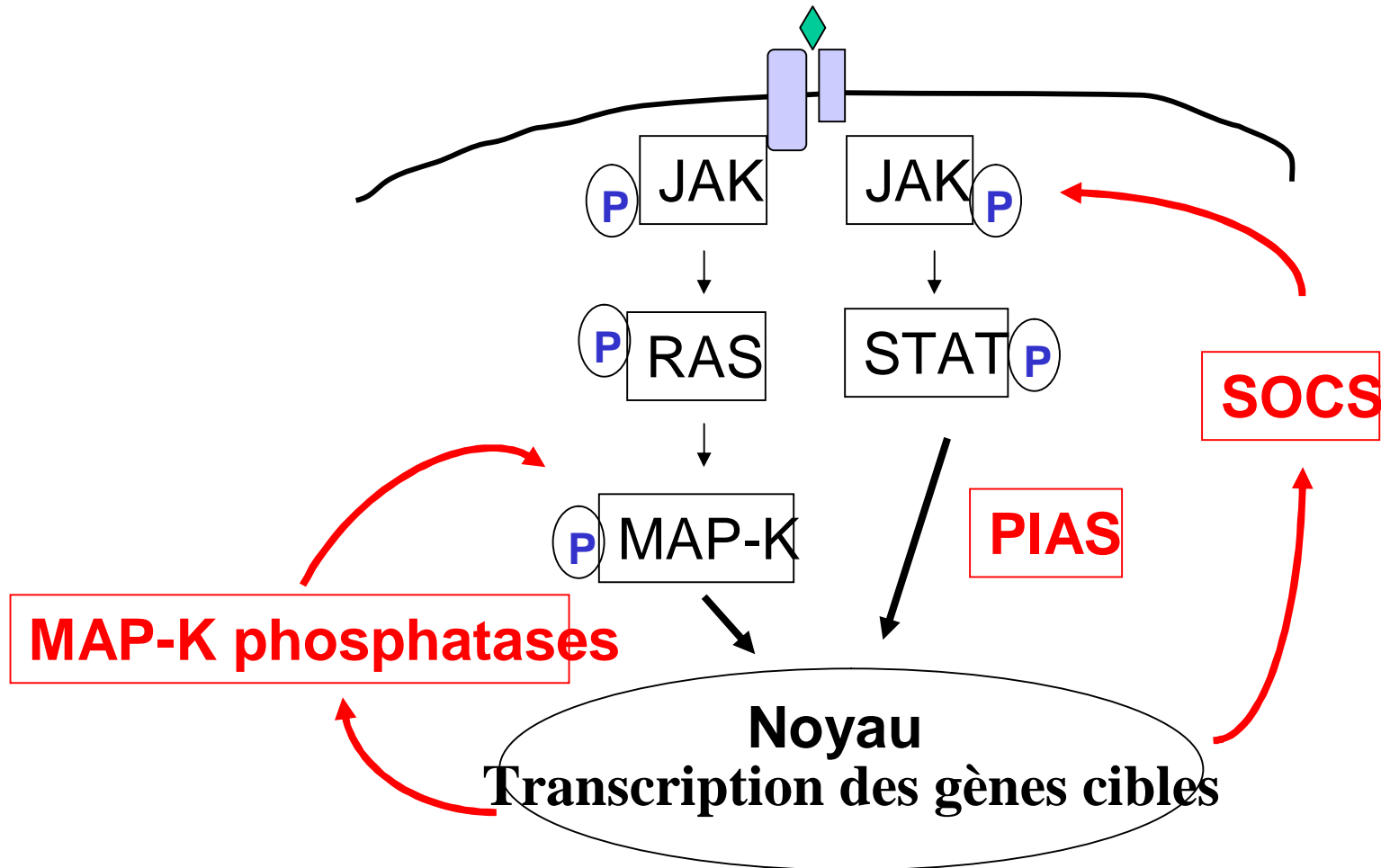
Les RS entrent en compétition avec la forme membranaire du ligand et limite l'action des cytokines

- **agoniste** (IL6, CNTF) :

ligand + récepteur soluble \rightarrow complexe qui se lie à la gp 130 ou gp190 qui transmet le signal

- **fonction de protection de dégradation des cytokines à augmente la $\frac{1}{2}$ vie cytokines**

3) Inhibition de la voie de signalisation intra-c



En cas d'hyper-activation cellulaire : activation des SOCS et MAPK phosphatases pour inhiber la transduction du signal

4) Mise au repos de l'activation de la voie de transduction :

- inactivation / déphosphorylation des JAK

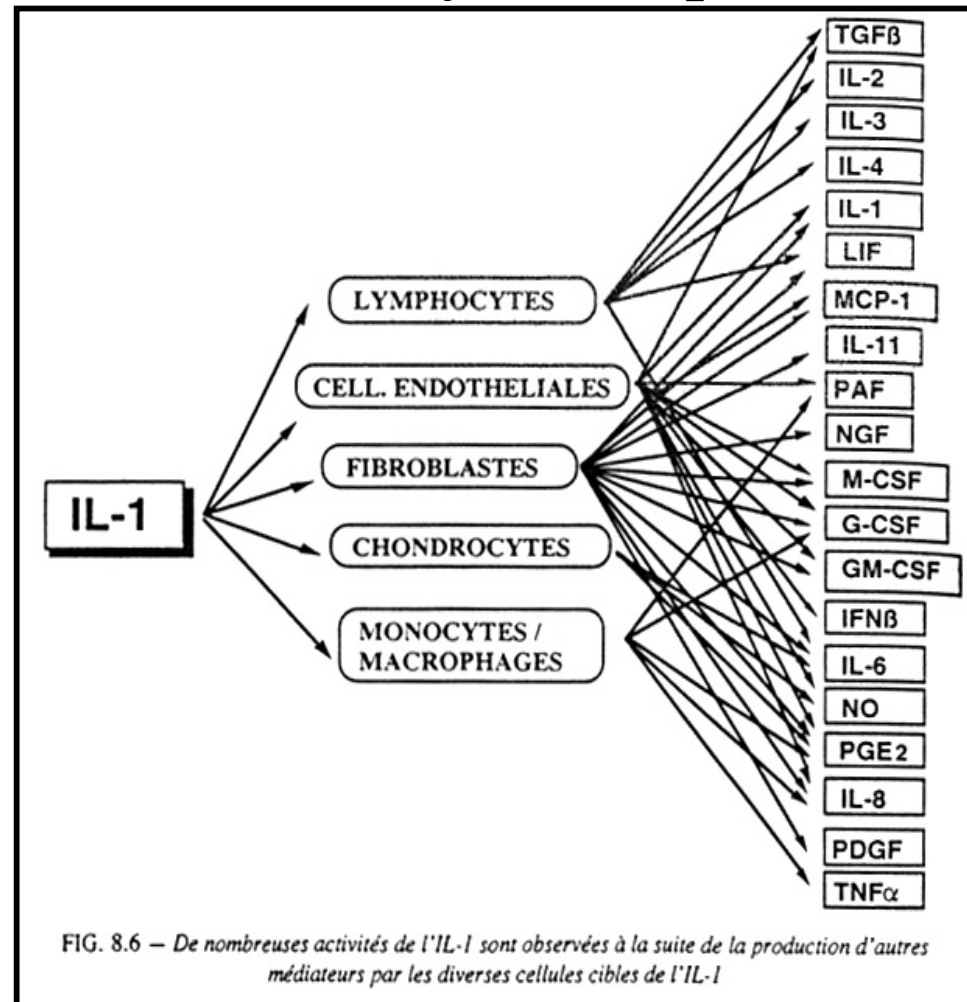
Une cytokine peut interférer avec d'autres cytokines :

- diminution des récepteurs membranaires
- diminution des protéines de signalisation
- compétition pour protéines de signalisation communes
- activation de phosphatases
- compétition de facteurs de transcription pour la fixation à un élément de réponse chevauchant
- compétition avec un co-activateur transcriptionnel

Interleukine 1

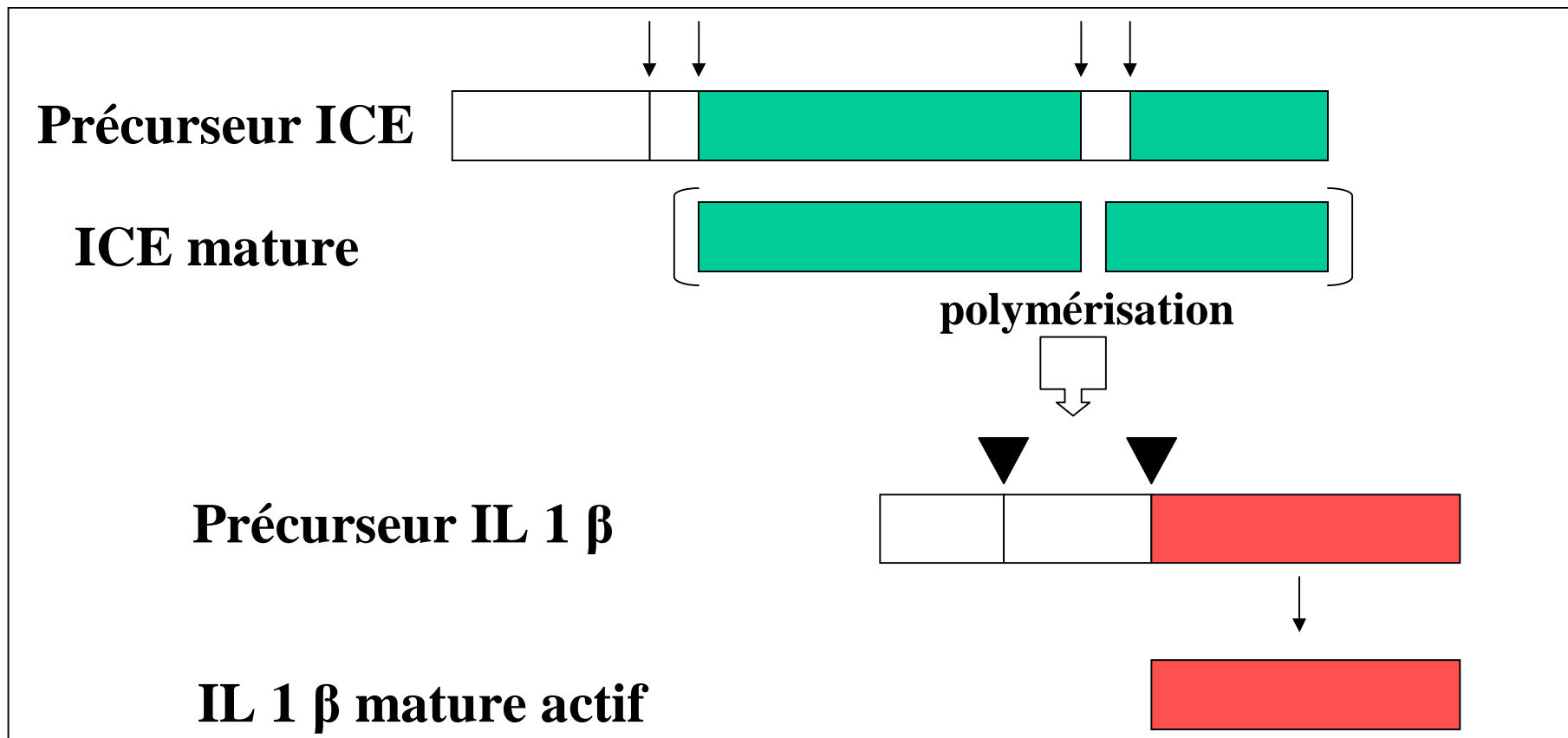
Produite par nombreuses φ : macrophages, kératinocytes, myoblastes, chondrocytes...

Stimule la production d'autres cytokines par des cellules différentes



**Il existe 2 formes d'IL 1 : IL 1 α et IL 1 β qui ont 25 % d'homologie
Chez l'homme : IL 1 α (f. stockée) et IL 1 β (f. libérée)**

Synthèse et maturation de l'IL-1 par l'ICE (IL-1 converting enzyme)



Autres fonctions de l'ICE

famille de protéase qui a une activité caspase impliquée dans l'apoptose (c = protéase à cystéine ; aspase = clivage d'un acide aspartique)

ICE : caspase 1 :

c'est le site de clivage de la pro-IL 1 β

reconnaît 1 site aspartate en P1 et 1 résidu hydrophobe en P4 (tyrosine)

Souris déficientes en ICE :

à développement normal

à α apoptose du tissu nerveux (dégénérescence neuronale)

à pas de production d'IL1 β , pas de choc septique

Les deux récepteurs de l'IL-1

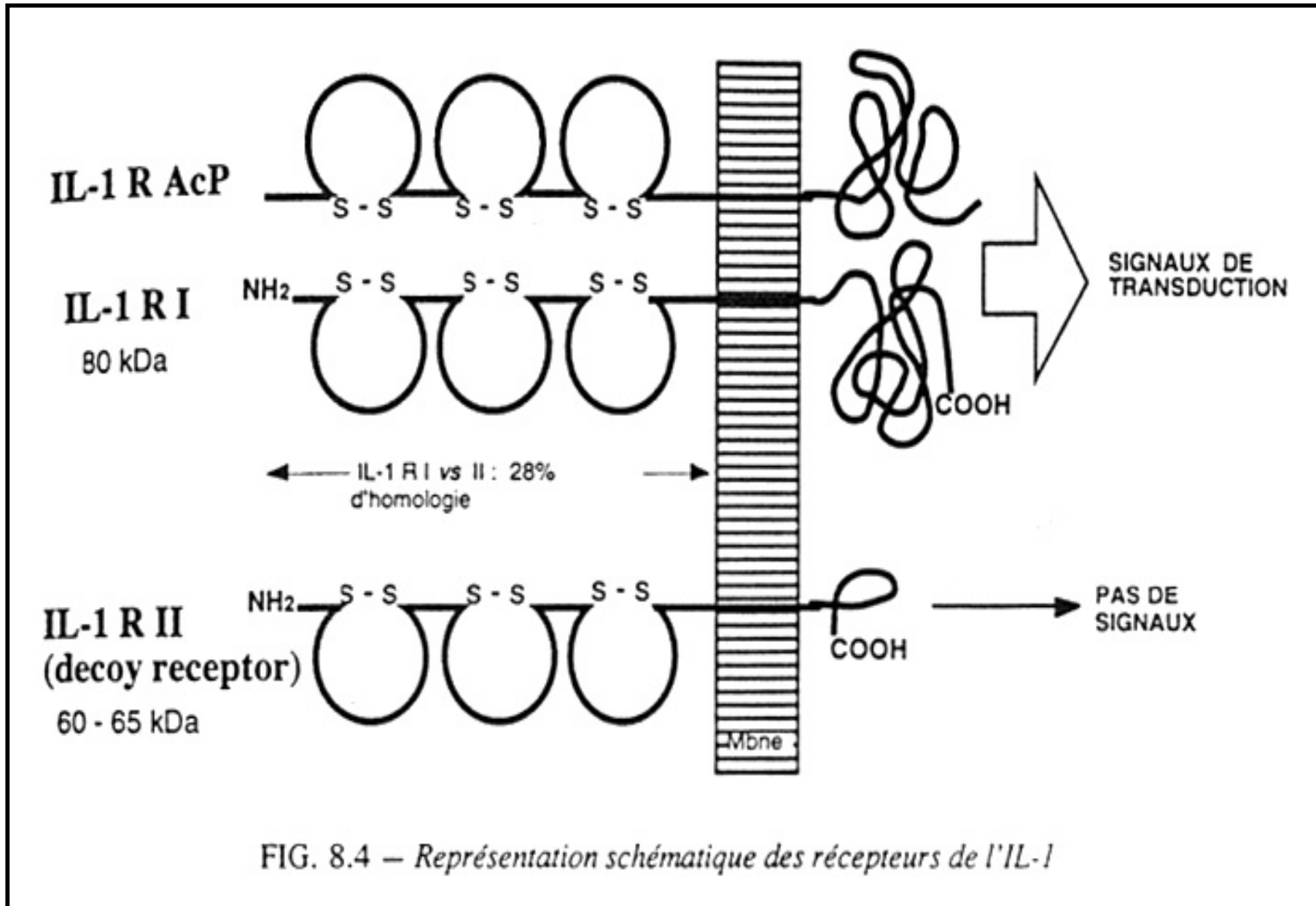
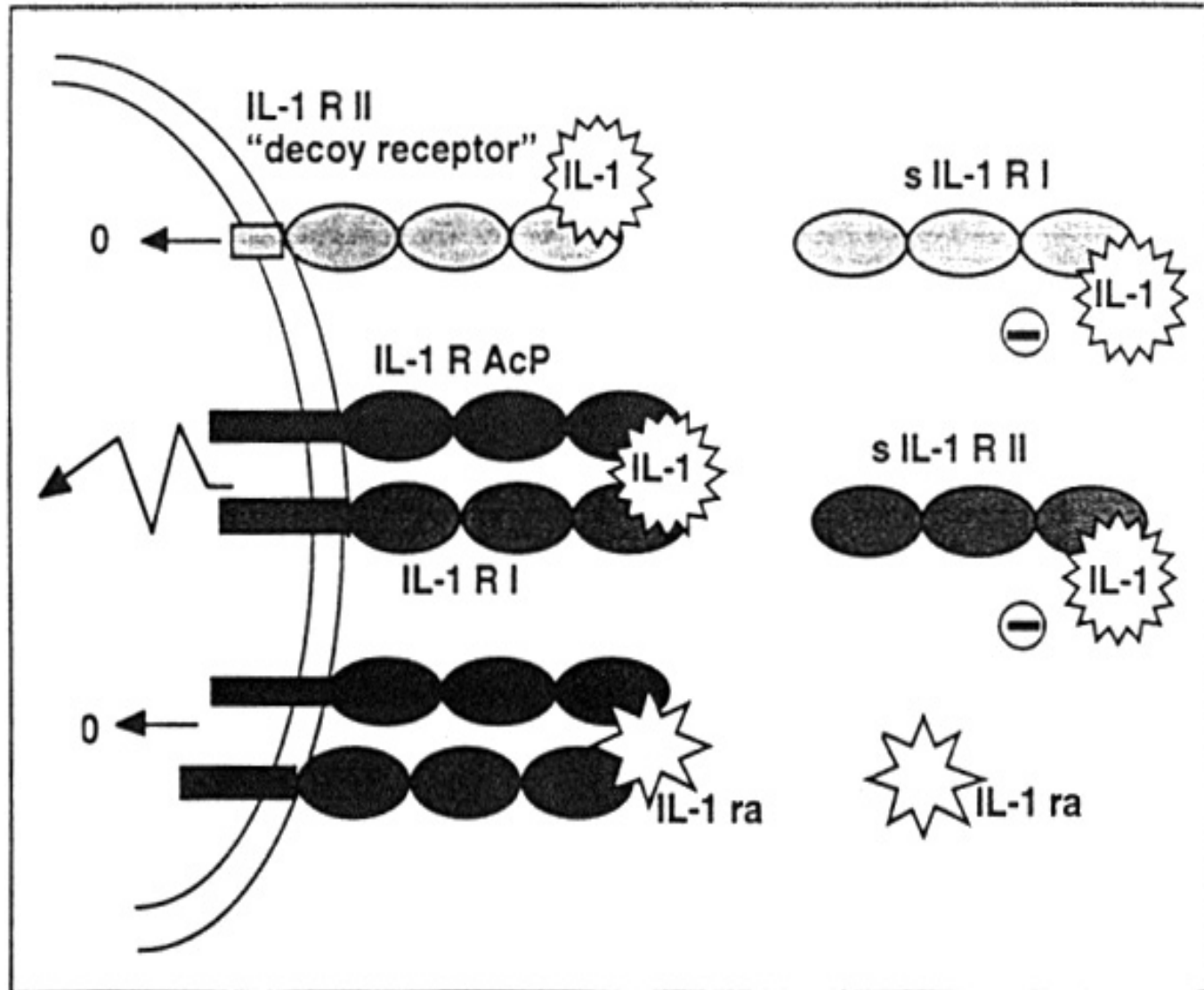
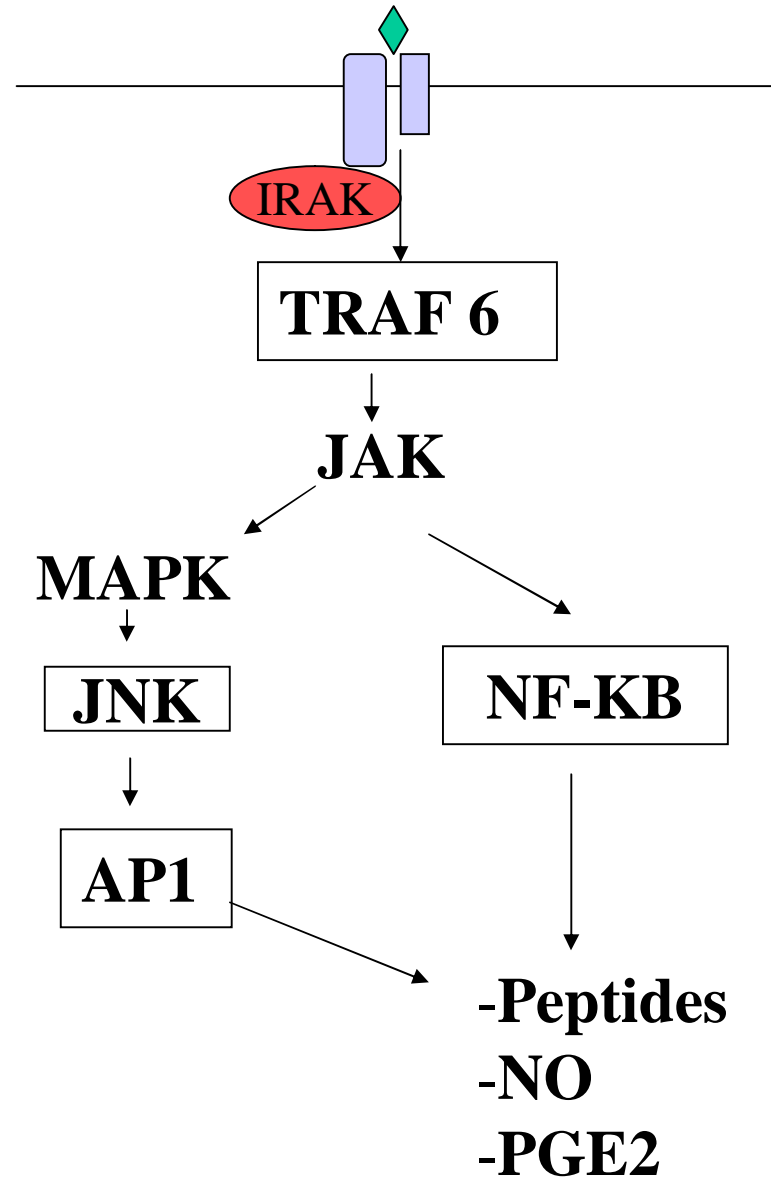


FIG. 8.4 — Représentation schématique des récepteurs de l'IL-1

Modulation de l'IL-1

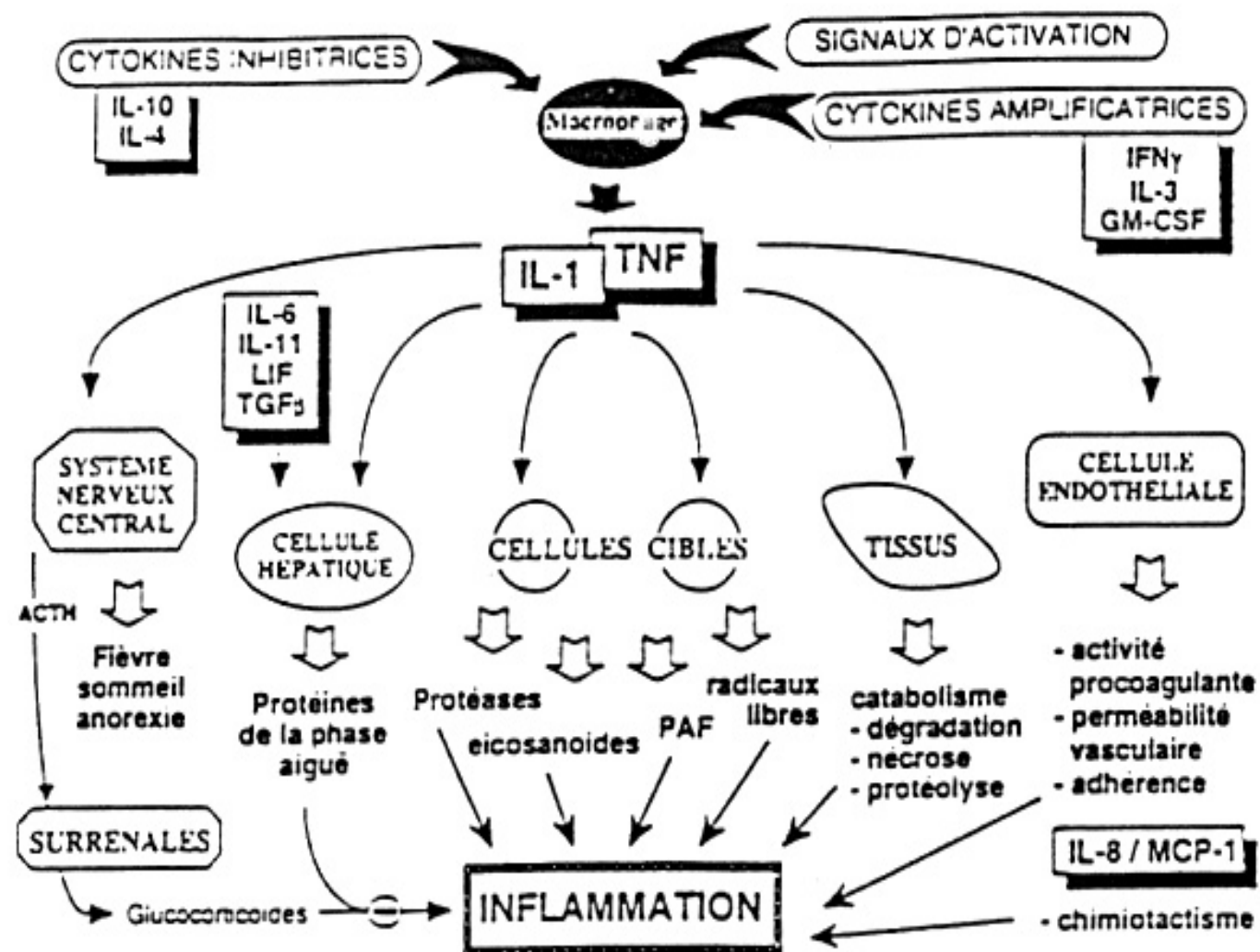


Transduction du signal de l'IL 1



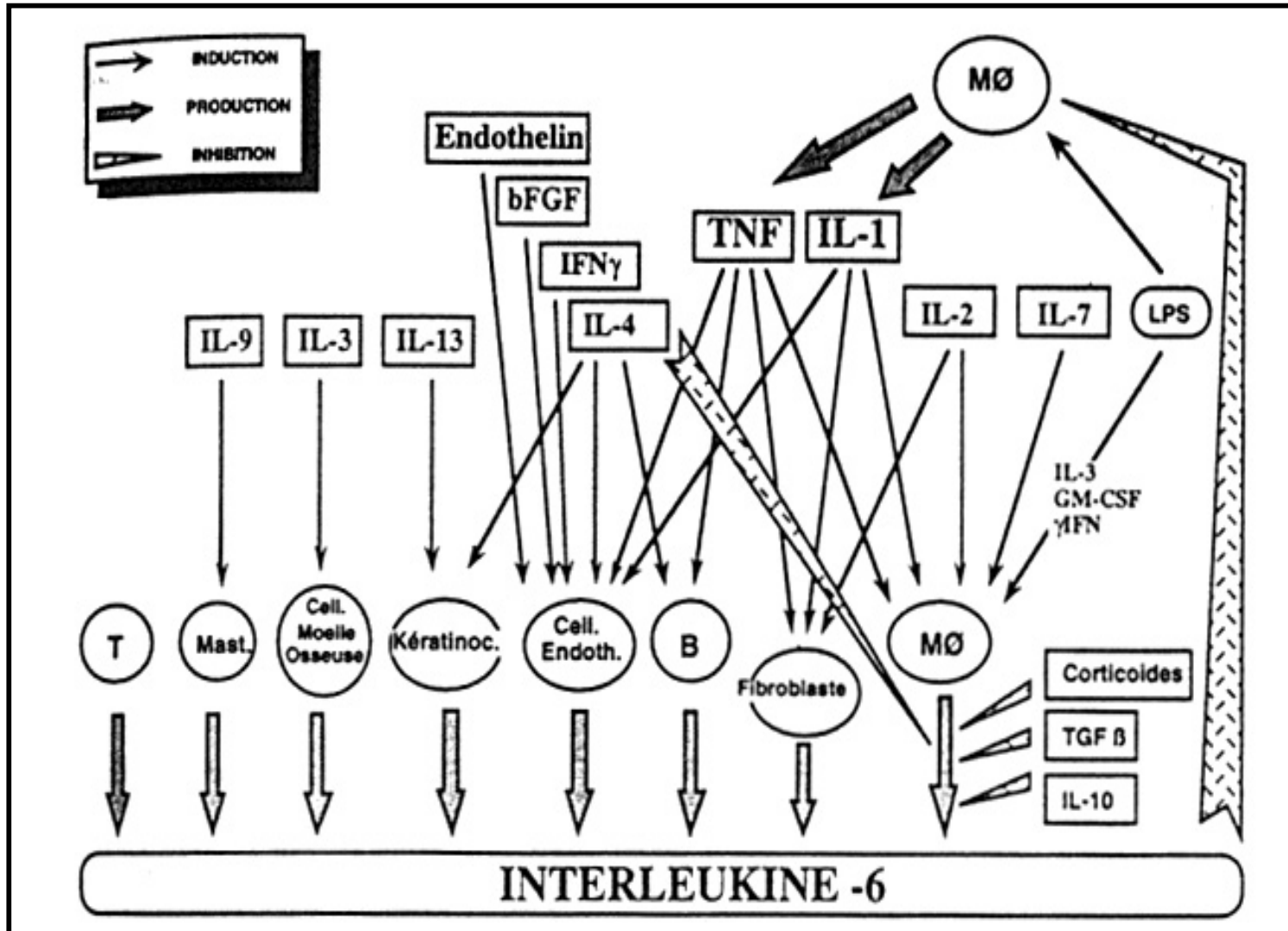
Activité de l'IL 1 :

- modulation de la réponse inflammatoire
activation des lymphocytes B et T
à production d'anticorps
- SNC : fièvre et à sommeil
- Cardio-vasculaire : à adhérence des leucocytes aux vaisseaux
à rythme cardiaque
hypotension
- Métaboliques : à absorption des lipides
à excrétion du Na
à Σ d'albumine
- Cellulaires :
à prolifération des lymphocytes B et des kératinocytes

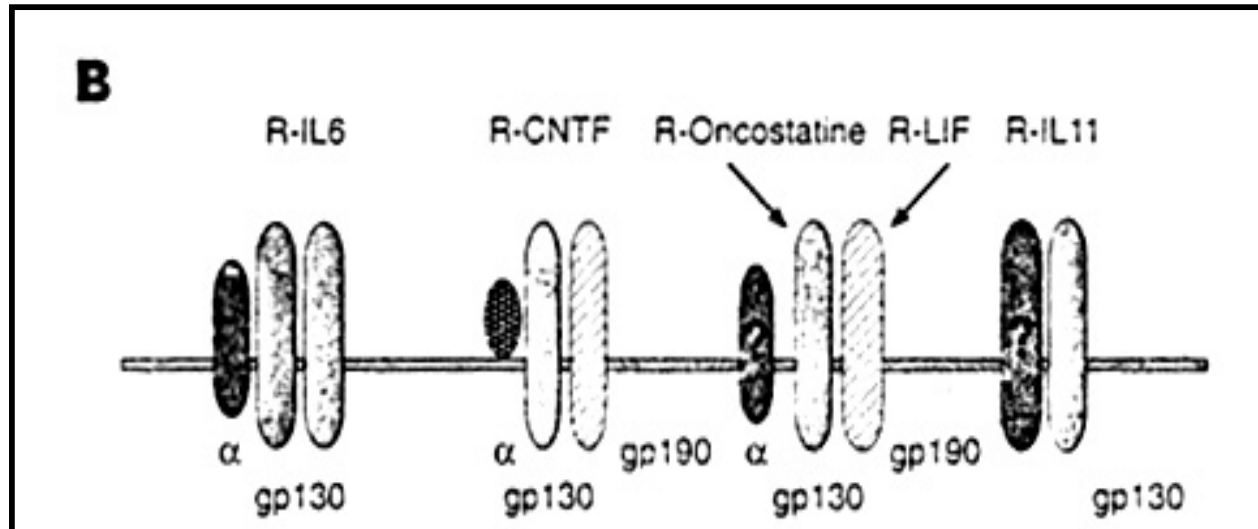


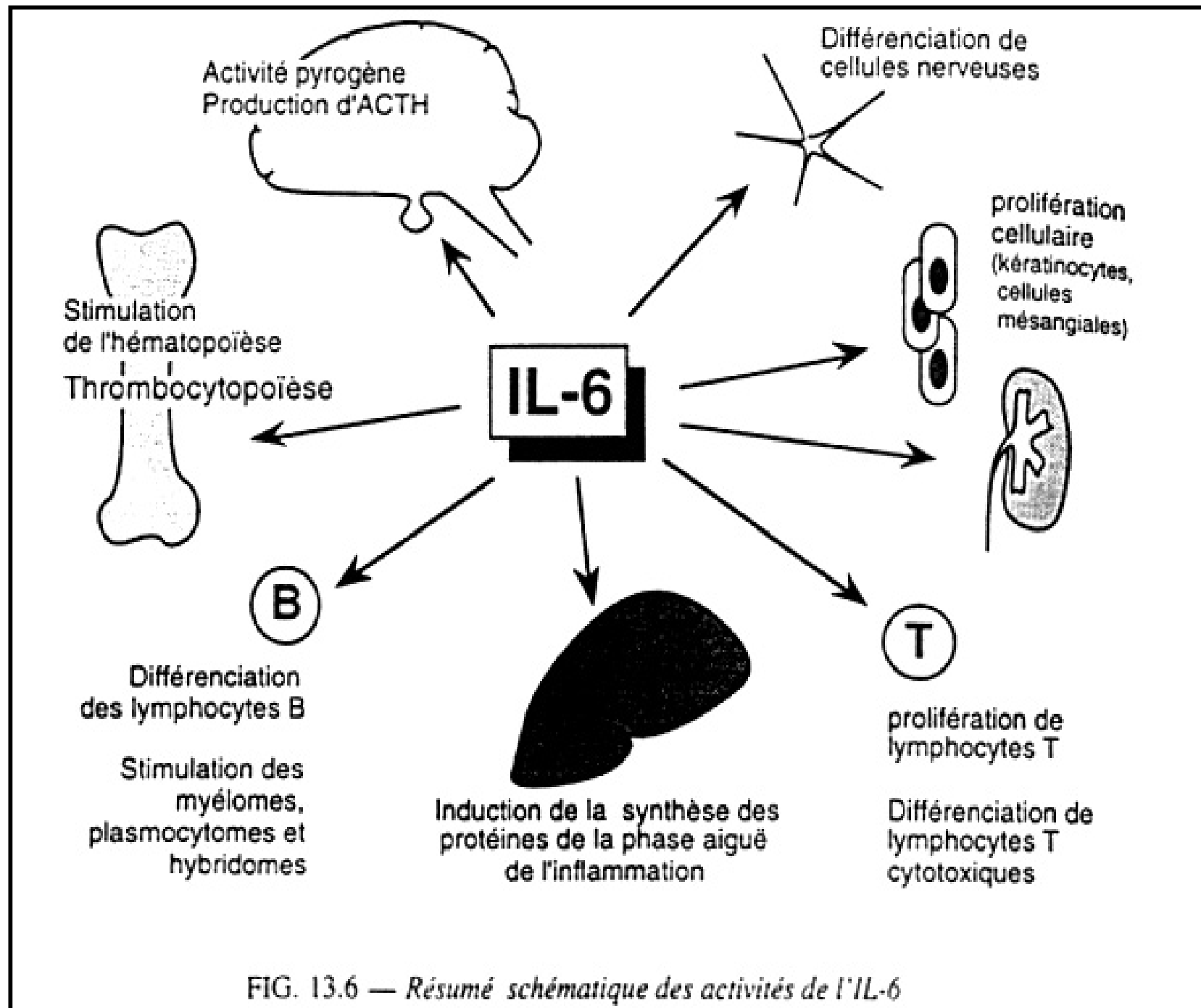
Interleukine 6 (IL-6)

Produit par de nb ϕ sous l'effet d'autres cytokines



Les récepteurs de la famille de l'IL-6

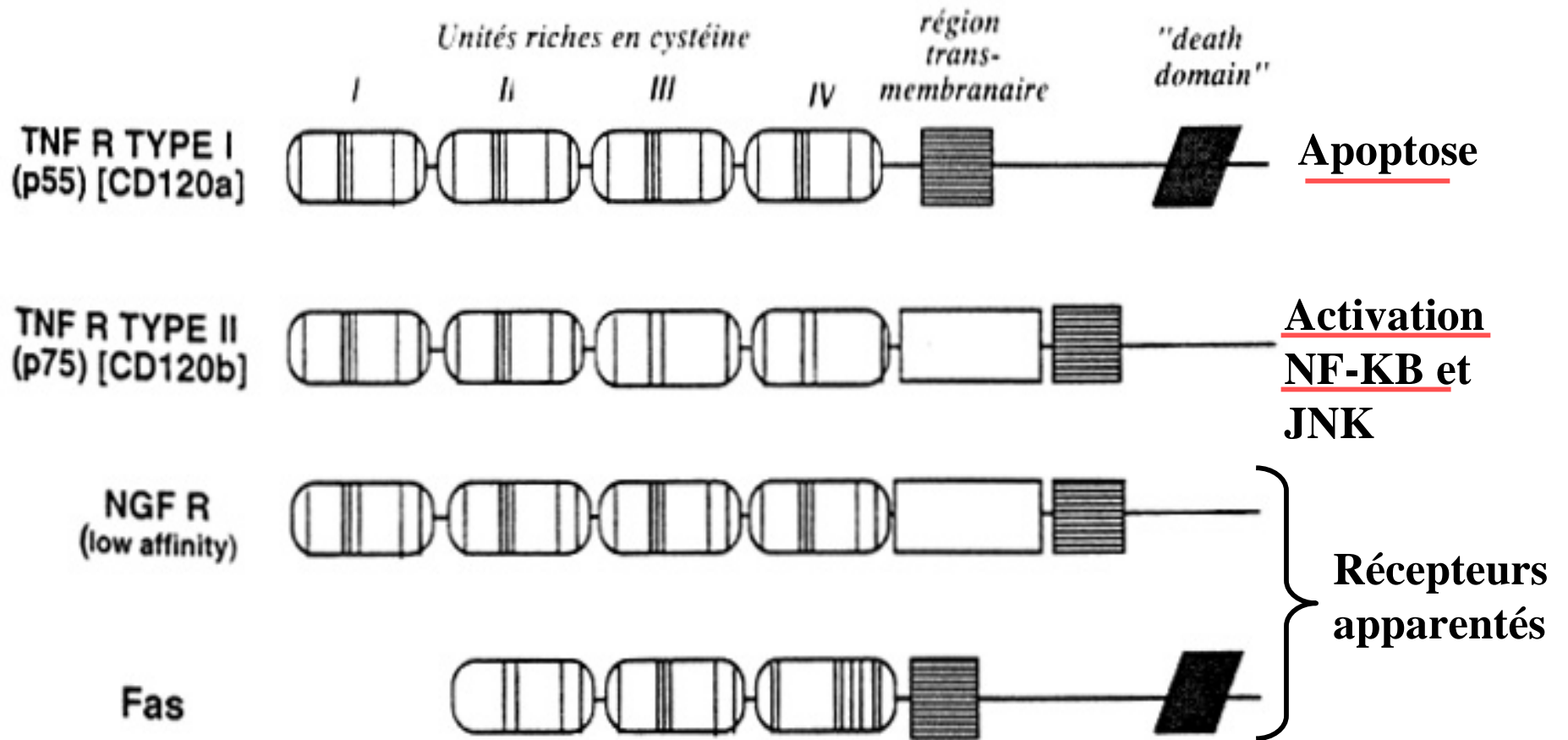




Le TNF-a

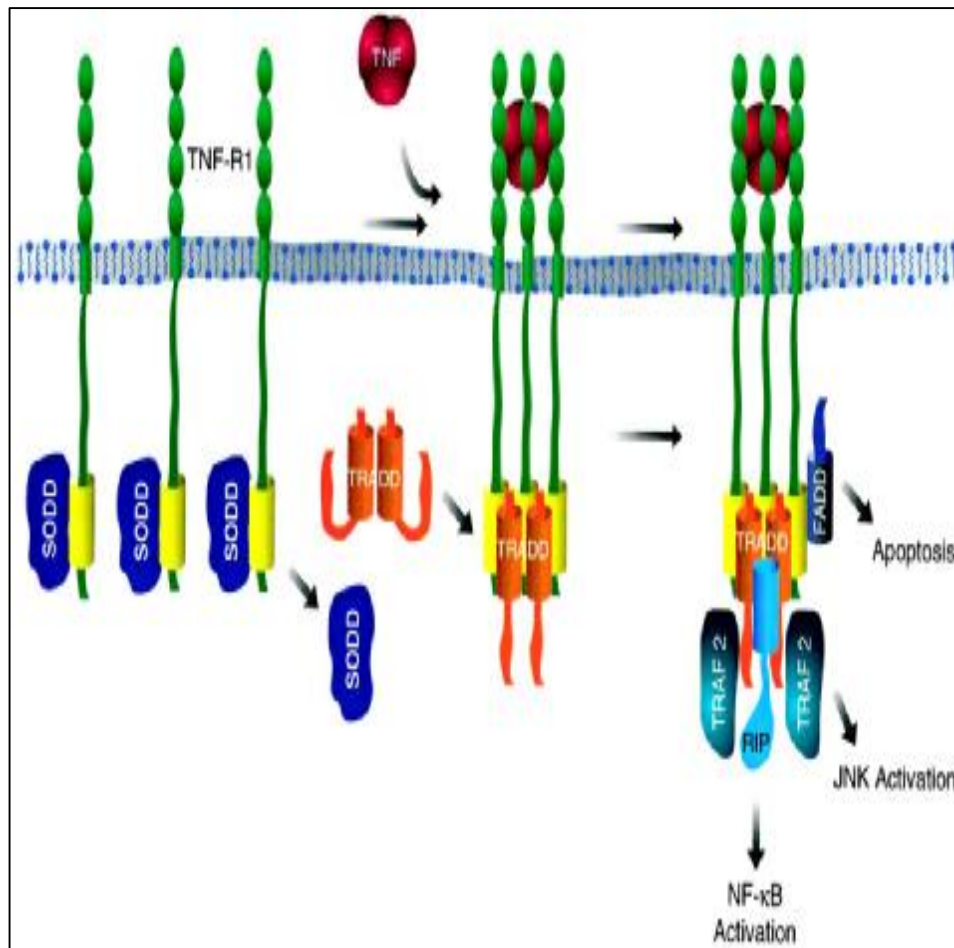
- § **Production ubiquitaire : ϕ hématopoïétiques, muscles, hépatocytes, fibroblastes, neurones, ϕ ovariennes ...**
- § **Récepteurs membranaires : 2 types TNFR1 et TNFR2 exprimés par toutes les cellules**

- § **Les récepteurs solubles :**
 - ü **Se lient au TNF**
 - ü **inhibent l'action du TNF à fortes concentrations**
 - ü **favorisent le stockage local à faibles concentrations**

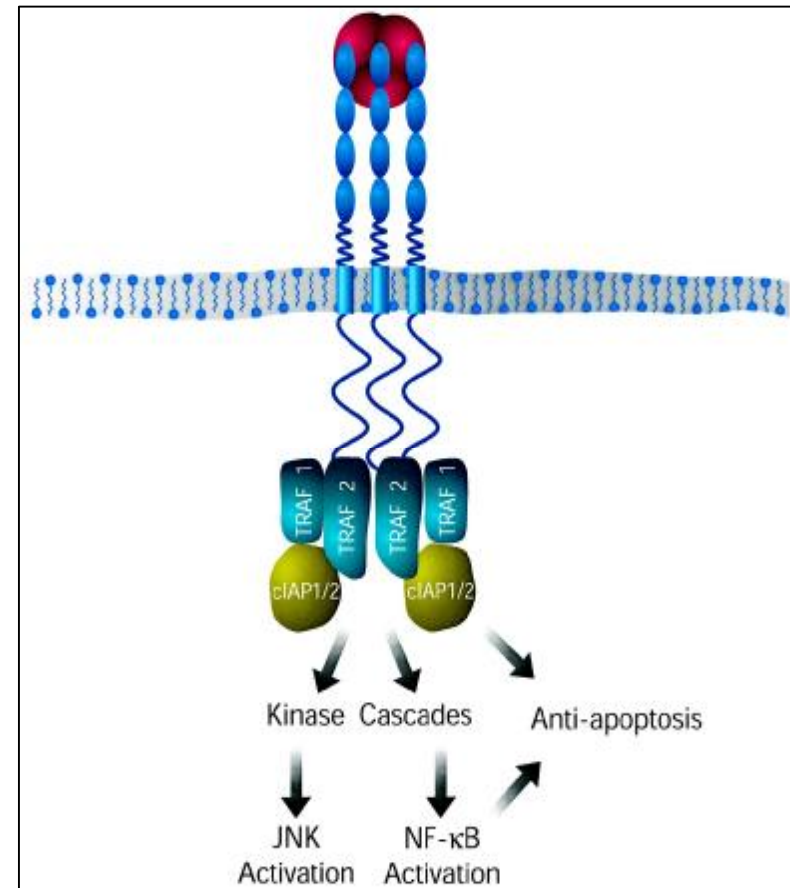


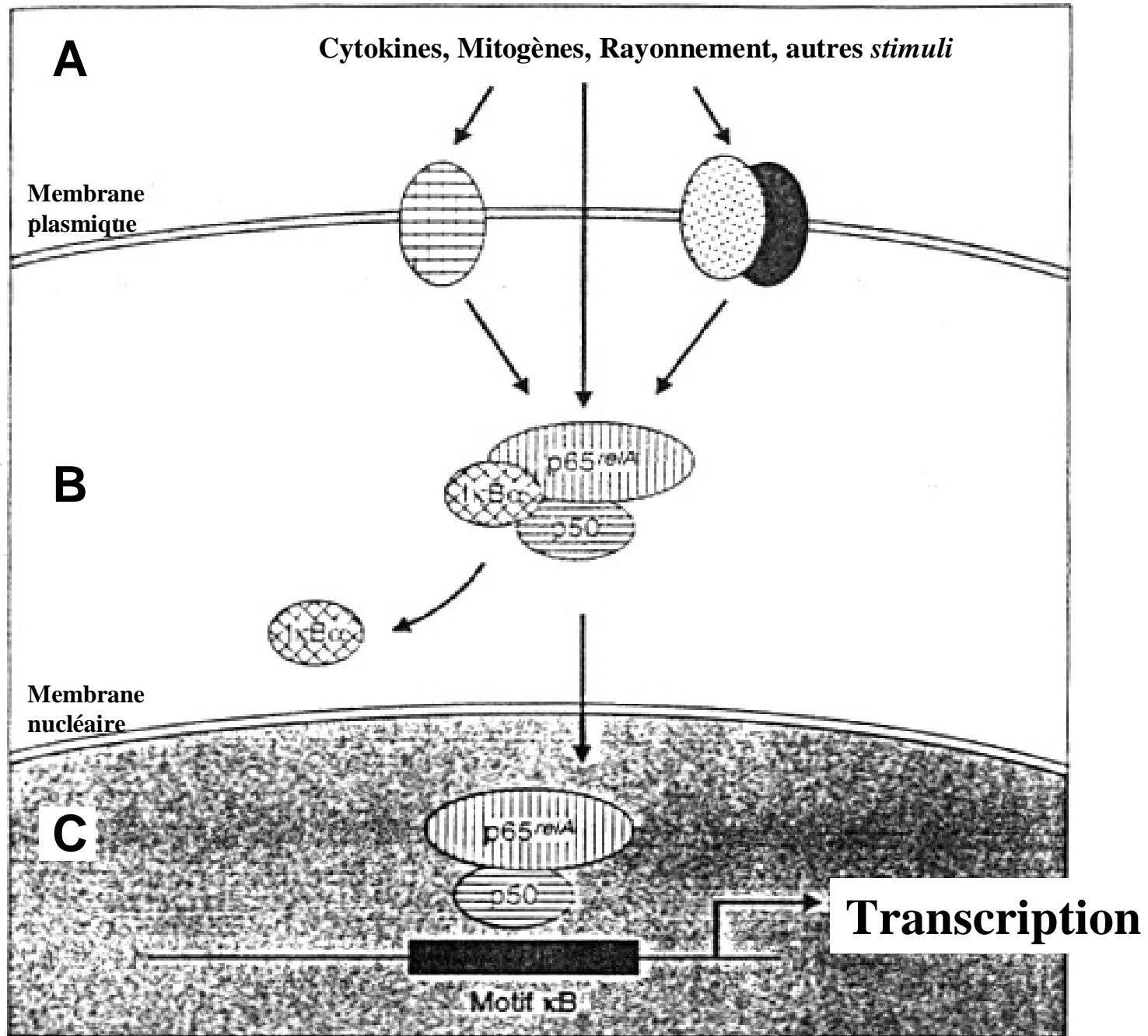
Voie d'activation du TNF

TNFR1



TNFR2





Rôle du TNF

- **métaboliques :**
cachexie, hypotension artérielle, à de choc septique
- **vasculaires :**
à perméabilité des vaisseaux, inhibe l'angiogenèse
- **foie :**
æ synthèse d'albumine
à synthèse d'autres protéines de l'inflammation
- **peau : nécrose, œdème**
- **poumon : œdème, infiltrat ç**
- **lyse osseuse et cartilagineuse**
- **Polyarthrite rhumatoïde / maladie de Crohn**