Les cytokines

Plan du cours

I.	Introduction	2
II.	Propriétés générales	3
A.	Synthèse	3
B.	Mode d'action	3
C.	Régulation	4
III.	Au cours des réactions inflammatoires.....	5
A.	TNF	5
B.	IL-1.....	6
1.	Comment est produite l'IL-1 ?.....	6
2.	Comment agit l'IL-1 ?	6
C.	IL-6.....	7
D.	IL-8.....	8
1.	Famille CC.....	8
2.	Famille CxC	8
3.	Famille xC	8
4.	Famille CxxxC.....	8
IV.	Au cours de l'immunité spécifique.....	9
A.	Lymphocytes Th1 et Th2	9
B.	Cytokines de type 1 (produites par les cellules de type 1).....	9
1.	IL-2.....	9
2.	IFN- γ	10
3.	TNF- α	10
C.	Cytokines de type 2 (produites par les cellules de type 2).....	10
1.	IL-4.....	10
2.	IL-13.....	10
3.	IL-5.....	10
4.	IL-6.....	11
5.	IL-10.....	11
V.	Exploration	11
A.	En pathologie	11
B.	En thérapeutique	11

I. Introduction

Le système immunitaire développe des réponses à l'aide de 2 moyens de communication entre les cellules :

- par contact cellule/cellule direct avec ligand et récepteur (ex : cellule présentatrice d'antigène : LT et TCR)
- par l'intermédiaire de médiateurs solubles : les cytokines

Pour que ce deuxième moyen de communication soit efficace, cela nécessite la production d'un message et la présence de récepteurs à ces messagers.

Contrairement aux autres messagers solubles (notamment les hormones), une même cytokine possède plusieurs cibles différentes, elle aura donc un très large spectre d'activité biologique.

Elles fonctionnent sous forme de réseau, ce qui permet le développement du système immunitaire et permet aussi d'interagir avec les autres systèmes de l'organisme (par exemple avec le système endocrinien, avec le SNC,...).

Autrement dit ce réseau de cytokines, dès qu'il va y avoir un dysfonctionnement, va entraîner des répercussions sur la capacité de défense du système immunitaire mais également sur le fonctionnement des autres systèmes.

Lorsque l'on parle de cytokines, on parle de très nombreuses familles de protéines. Ces protéines sont la plupart du temps glycosylées (un défaut de glycosylation aura des répercussions importantes sur le fonctionnement du réseau de cytokines) et de très petite taille (entre 10 et 50 kDa).

Il existe plusieurs familles de cytokines :

- **interleukines = IL** : molécules solubles qui interviennent dans la communication cellulaire entre les leucocytes
- **lymphokines** : molécules solubles favorisant la communication entre les lymphocytes
- **interférons = IFN** : molécules solubles qui interfèrent avec le site de réplication des virus (réponse anti-virale)
- **facteurs stimulant de croissance = CSF** (*Colony stimulating factor*) : médiateurs solubles qui contribuent à la croissance des cellules souches hématopoïétiques
- **facteurs de nécrose des tumeurs = TNF** (*Tumor necrosis factor*) : capable d'entraîner la nécrose des cellules tumorales (inhibition de la croissance tumorale)
- **chimiokines ou chémokines** : médiateurs solubles qui participent à l'attraction cellulaire vers le site où elles sont produites = facteurs chimiotactiques.

L'ensemble de ces médiateurs solubles sont regroupés sous le terme générique de cytokines.

II. Propriétés générales

A. Synthèse

Plusieurs cellules peuvent produire la même cytokine. **Certaines cytokines sont directement sécrétées dans le milieu extérieur après la traduction de l'ARNmessenger. D'autres sont d'abord stockées sous forme membranaire avant d'être libérées par une protéase.**

Chaque cytokine est codée par un gène unique. **Les cytokines ne sont synthétisées qu'après activation cellulaire, elles ne sont produites qu'en réponse à un signal activateur.** Elles sont alors produites en petite quantité et de manière transitoire.

Ex : les monocytes peuvent produire TNF et IL12 mais cette sécrétion sera due à l'activation du récepteur CD14 par un microorganisme (bactérie notamment). En réponse à la stimulation antigénique du BCR ou TCR (LB ou LT), le lymphocyte produit des cytokines.

Il existe différents types de signaux activateurs :

- En réponse à l'introduction d'un microorganisme : les lipopolysaccharides, présents à la surface des microorganismes, vont pouvoir se fixer sur des récepteurs comme le CD14 à la surface des monocytes. Quand le microorganisme, par le biais de ses lipopolysaccharides, s'accroche sur le CD14, ce dernier va pouvoir déclencher des signaux d'activation cellulaire aboutissant à la synthèse de TNF, d'IL-2 et d'IL-12.
Ex : LP3 avec CD14 des monocytes aboutissant à la synthèse de TNF, IL-2 et IL-12
- Lorsqu'un Ag se fixe sur son récepteur spécifique à la surface des LB ou des LT, soit un BCR soit un TCR : il y a alors activation du LB ou LT, ce qui induit une cascade de signalisation intracellulaire et donc la production de cytokines.
- Les récepteurs cytokines : les cytokines elles même peuvent déclencher la production de cytokines ! Quand une cytokine est produite, elle se fixe sur son récepteur, déclenche une voie de signalisation intracellulaire et aboutit à la production de cytokines (soit production de la même cytokine, soit d'autres cytokines).

B. Mode d'action

Les cytokines sont produites en petite quantité (10^{-9} à 10^{-12} moles) et de manière transitoire. Malgré ces faibles concentrations, les cytokines sont très efficaces car la fixation sur le récepteur est de très haute affinité. Il suffit de très faibles quantités de cytokines pour que la cellule perçoive le signal, perçoive la présence de ces cytokines.

Les récepteurs sont de très haute affinité, cependant ils sont souvent exprimés en faible densité à la surface des cellules. Mais comme de très nombreuses cellules différentes expriment ces mêmes récepteurs, on parle d'effets pléiotropiques des cytokines (ex : IL-6 peut activer les LB, les cellules du foie, les cellules de SNC,...).

Effets pléiotropiques → spectre d'action biologique très large.

La production de cytokines résulte de l'activation cellulaire, il en va de même pour les récepteurs. L'expression des récepteurs est le résultat d'une activation cellulaire.

Les cytokines ont un **mode d'action en cascade**. Une première cellule sécrète une cytokine. Cette dernière est captée par un récepteur exprimé à la surface d'une deuxième cellule.

L'activation de ce récepteur conduit à la production d'une deuxième cytokine susceptible d'aller se fixer sur un troisième récepteur et d'initier la sécrétion d'une troisième cytokine. Et ainsi de suite.

Les cytokines ont parfois des actions redondantes. Autrement dit, deux cytokines différentes peuvent médier un même effet. Si une cytokine fait défaut, une autre peut la suppléer.

L'étude des cytokines est extrêmement complexe. Quand on veut étudier la fonction d'une protéine, on va prendre une souris et on va muter le gène qui code pour la protéine puis on va regarder quelles sont les répercussions : par exemple lorsque l'on étudie l'importance d'un BCR, on va muter les gènes qui codent pour la synthèse des Ig. Les LB seront alors incapable d'exprimer un BCR à leur surface puis on regarde comment se comporte la souris qui n'a plus de BCR, on lui injecte un virus et on regarde ce qui se passe.

Si on prend la même stratégie pour l'étude des cytokines : on mute le gène qui code pour l'IL-8 par exemple, il ne se passe rien. Ceci s'explique par la présence d'un réseau de cytokines à action redondante capable de pallier la déficience d'une cytokine.

→ Retenir : effets pléiotropiques / action en réseau / action redondante.

C. Régulation

Mieux on connaîtra le mécanisme de régulation des cytokines, plus facile sera l'élaboration de nouvelles thérapeutiques.

L'activité biologique des cytokines est due à l'interaction avec le récepteur et à la fixation de cette cytokine particulière sur son récepteur spécifique.

Différents mécanismes vont pouvoir être mis en jeu pour réguler les effets déclenchés par cette interaction cytokine/récepteur :

- **1^{er} mécanisme : présence de récepteurs solubles**
Ex : le récepteur de l'IL-6 est l'IL6R, un dimère constitué d'une chaîne alpha et d'une protéine, la GP130 (fait 130 kDA)
 - Il existe une forme soluble de la chaîne alpha : capable de former un complexe *chaîne alpha/IL-6* : ce complexe soluble a des effets **agonistes** à l'IL-6 seule (n'empêche pas la fixation de l'IL-6 sur le récepteur membranaire)
 - Il existe aussi des formes solubles de la protéine GP130 : capable de générer un complexe soluble *chaîne alpha/IL-6/GP130* → ce complexe soluble empêche l'IL-6 de se fixer sur le récepteur membranaire et empêche donc l'activation des cellules cibles : effets **antagonistes** à l'IL-6.
- **2^{ème} mécanisme : présence de protéines de liaison**
Ex : la molécule IL-1Ra est produite en même temps que l'IL-1. C'est une molécule soluble capable de se fixer sur le récepteur de l'IL-1 et empêche ainsi, par compétition, la fixation de l'IL-1. Elle a un effet **antagoniste** à l'IL-1. La production de IL-1Ra sera donc un moyen de freiner l'activation des cellules suite à la mise en jeu des cytokines.
- **3^{ème} mécanisme : présence d'Ac anti-cytokines**

L'être humain a la possibilité de produire des Ac anti-cytokines qui sont en mesure de former des complexes immuns *Ac anti-cytokines/cytokines*. Ces complexes vont empêcher la fixation des cytokines sur leur récepteur : effet antagoniste permettant de contrôler l'activation des cellules cibles.

→ Un défaut de production de ces molécules de régulation pourra empêcher le contrôle de la réponse immunitaire.

III. Au cours des réactions inflammatoires

Elle est déclenchée suite à l'introduction d'un micro-organisme, et en quelques heures on va être en mesure de détecter la production de différentes cytokines les unes après les autres.

A. TNF

La première cytokine produite est le TNF (tumeur necrosis factor), dès la première heure.

C'est une protéine qui va être produite principalement par les monocytes mais aussi par les autres cellules activées en cascade.

La production de TNF s'observe en particulier lorsque le LPS (lipopolysaccharide) des micro-organismes se fixe sur le CD14 des monocytes.

Il y a plusieurs formes de TNF :

- le **TNF- α** : homo-trimère produit sous forme soluble (trois molécules identiques associées)
- La **lymphotoxine- α** : également un homo-trimère produit sous forme soluble. *Celle-ci à une structure qui ressemble au TNF- α mais qui a des actions différentes car elle possède deux types de récepteurs.*
- La **lymphotoxine- β** : hétéro-trimère membranaire (exprimé sur la membrane à sa production) composé de 2 molécules β et 1 molécule α ($LT\alpha_1\beta_2$)
- le **TNF- α membranaire** : homo-trimère produit sous forme membranaire. Celui-ci sera exprimé à la surface des cellules et pourra être solubilisé en étant clivé grâce à l'action d'une protéase (enzyme protéolytique) qu'on appelle la TACE (TNF- α converting enzyme) pour générer un TNF- α sous forme soluble.

Ces cytokines sont donc susceptibles d'agir sur deux types de récepteurs :

- le **TNF-R I** est un homo-trimère, qui a une forte affinité pour le TNF- α soluble et pour la lymphotoxine- α . Sa cascade de signalisation entraîne l'apoptose des cellules (signal pro apoptotique). Association des chaînes p55 et CD120a.
Mis en jeu dans les réactions inflammatoires systémiques.
- le **TNF-R II** est un homo-trimère qu'on peut distinguer du premier car il n'a pas la même taille (le premier fait 55 kDa et le deuxième 75 kDa). Il a une forte affinité pour le TNF- α membranaire et pour la lymphotoxine- α . Association des chaînes p75 et CD120b.
Sa cascade de signalisation entraîne l'activation de la cellule cible.
Mis en jeu dans les réactions inflammatoires locales. Favorise la production d'IL-1, d'où son pic de production une heure après le début de la réaction.
L'activation de TNF-R II permet une meilleure coagulation, une augmentation de la sécrétion de médiateurs solubles (cytokines), une augmentation de l'adhérence des monocytes sur les cellules épithéliales et des effets trophiques sur le tissu lymphoïde.

Le résultat est donc une balance entre ces deux effets opposés selon la concentration de TNF- α soluble et de lymphotoxine- α et la présence de TNF- α membranaire.

L'apoptose va être principalement déclenchée dans la réaction inflammatoire systémique, alors que globalement, l'activation cellulaire va être déclenchée dans les réactions inflammatoires locales et va participer au développement du tissu lymphoïde.

Globalement la production de TNF au cours de la réaction inflammatoire :

- favoriser l'état de cachexie de l'individu (affaiblissement général de l'organisme)
- participe au choc septique en réponse aux bactéries Gram au cours d'une septicémie et favorise également une action pyrogène car elle déclenche la production d'IL-1

Autrement dit au cours de la réaction inflammatoire en une heure il y a un pic de production de TNF- α qui va être suivi d'un pic de production d'IL-1.

B. IL-1

Au bout d'une heure le taux de TNF va diminuer et pendant ce temps-là, c'est l'IL-1 qui est produite. Elle est produite non seulement par les monocytes (action autocrine du TNF sur le monocyte) mais aussi par le lymphocyte T et B et par d'autres types cellulaires comme les cellules endothéliales des parois vasculaires, les kératinocytes de la peau ou encore par les astrocytes et cellules gliales du cerveau.

Donc tous ces types de cellules participent au développement de la réaction inflammatoire.

1. Comment est produite l'IL-1 ?

Il existe plusieurs formes d'IL-1 :

- **IL-1 α** qui est une forme intracellulaire qui va être sécrétée directement.
- **IL-1 β** est une forme membranaire qui, suite à l'action de la caspase ICE (IL-1 converting enzym), va être clivée et donc générée sous forme soluble.
- **IL1-RA** qui va être produite avec un **décalage de quelques heures** (5 à 6h) et qui participe à l'inhibition de la réaction inflammatoire.

En effet, elle a une effet antagoniste de l'IL-1 qui va être responsable de la diminution puis de l'arrêt de la réponse inflammatoire par action de compétition en empêchant IL-1 (α ou β) de se fixer sur son récepteur. L'effet de l'IL-1 sera donc transitoire car inhibé par cette forme soluble.

2. Comment agit l'IL-1 ?

Il existe deux types de récepteurs :

- **IL1-R I** qui est capable de fixer l'IL-1 α (l'effet antagoniste sera dû à la fixation de l'IL1-RA)
- **IL1-R II** → Ce récepteur ne conduit à aucun effet, même une fois l'IL-1 fixée. Il s'agit certainement d'un autre niveau de régulation qui permet d'éliminer l'excédent d'IL1.

On trouve ce trimère à la surface de plusieurs types cellulaires différents :

- les lymphocytes T
- les fibroblastes

- les cellules endothéliales
- les cellules du muscle lisse
- Hépatocytes
- SNC

Il y a un effet extrêmement vaste dans la mise en jeu de l'IL-1 au cours de la réaction inflammatoire :

- l'IL-1 va participer à la migration et à la diapédèse des polynucléaires qui vont pouvoir traverser le vaisseau pour aller jusqu'au site inflammatoire non seulement parce que en se fixant sur les cellules endothéliales il permet un écartement des cellules mais aussi parce qu'il est exprimé à la surface des polynucléaires neutrophiles qui vont être activés, qui vont pouvoir migrer et traverser l'endothélium vasculaire.
Ce récepteur est également exprimé par les hépatocytes où il va participer à la production des protéines de l'inflammation (comme CRP). Son action sur le SNC entraîne une somnolence. L'IL-1 va entraîner la production d'IL-6 → pic d'IL-6.
- IL1-R2 qui est capable de fixer les deux formes d'IL1 mais également l'IL1-RA. A priori il ne transmet aucun signal donc on a longtemps cherché à comprendre quel pouvait être le rôle de ce récepteur dans la mesure où il ne déclenche pas d'activation cellulaire. Aujourd'hui on pense que c'est un mécanisme supplémentaire du contrôle de la réaction inflammatoire car en captant l'IL-1 soluble, il va consommer la forme soluble d'IL-1, et donc il n'y aura plus d'IL-1 disponible pour aller se fixer sur IL1-R1. Ce serait donc un moyen de jouer entre activation et non activation des cellules cibles par absence du facteur soluble spécifique d'IL1-R1.

Et parmi les cytokines qui vont être produites par ces cellules activées, on va trouver l'IL-8.

C. IL-6

Elle est produite sous l'influence du TNF et de l'IL-1 par les monocytes mais aussi par les LT, les LB, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les monocytes, les hépatocytes.

C'est une cytokine qui va participer à la réaction inflammatoire (immunité non spécifique) :

- par son effet endocrine est capable d'activer la production des protéines de l'inflammation comme le CRP au niveau des cellules hépatocytes (comme IL-1)
- favoriser la somnolence car elle possède les mêmes effets que l'IL-1 au niveau du SNC (comme IL-1)

Cette cytokine va aussi agir sur la réponse immunitaire spécifique car on va être en mesure de détecter des récepteurs également sur les LT et LB :

- Favorise la maturation des LB en plasmocytes
- Favorise la différenciation des LT CD8 cytotoxiques.
- Facteur de croissance de certains myélomes/tumeurs.

Au bout de 5 à 6h on va être en mesure de détecter des concentrations croissantes de IL1-RA qui a un effet antagoniste et qui participe à l'extinction de cette réponse inflammatoire.

D. IL-8

Elle est produite chronologiquement avant IL-6 mais est classée à part. En effet, elle fait partie de la famille particulière des chimiokines, qui sont des toutes petites protéines qui se caractérisent par le fait qu'elle possède 4 résidus cystéine associés par des ponts disulfures. On a actuellement identifié une cinquantaine de chimiokines différentes, regroupées en 4 familles (selon leur structure, en particulier la position des cystéines).

1. Famille CC

Les deux premières cystéines sont adjacentes l'une à l'autre. On retrouve 28 chimiokines dans cette famille (CCL1 à CCL28). C'est la famille la plus importante en nombre.

Un exemple de protéine de cette famille est le facteur soluble MCP1 qui a un effet sur les monocytes.

On a attribué à MCP1 (monocyte chemoattractant protein) une nomenclature internationale : on parle CCL1. CCL1 se fixe sur un récepteur spécifique de cette famille, les CC récepteurs, elle se fixe en particulier sur le récepteur numéro 2 : CCR2.

Un autre exemple important : MIP1 (CCL3) qui est exprimé par les macrophages. CCL3 se fixe sur un récepteur qui est le CCR5. C'est important car le CCR5 est une des portes d'entrée du VIH, une homologie de structure fait que les protéines du virus peuvent se fixer sur CCR5 et ainsi pénétrer dans le macrophage.

2. Famille CxC

Les deux premières cystéines sont séparées par un acide aminé. Cette famille contient 16 chimiokines.

C'est dans cette famille qu'on a identifié l'IL-8 qui va activer les polynucléaires neutrophiles : CxCL8, qui se fixe sur le récepteur CxCR1.

Autre exemple : CxCL12 (nommée initialement SDF1) qui a un rôle sur les LT CD4 et qui se fixe sur un récepteur qui est le CxCR4. C'est un récepteur important car c'est un co-récepteur d'entrée du VIH. On le trouve à la surface des pro-B et aussi à la surface des LT en particulier des LT CD4 qui sont la cible particulière du virus du SIDA.

3. Famille xC

Quand un récepteur est exprimé par une cellule NK, xCL1 se fixe sur xCR1 ce qui favorise l'activation des cellules NK. De même, xCL2 est associé à son récepteur xCR2.

4. Famille CxxxC

Les deux premières cystéines sont séparées par 3 AA. Une seule protéine qu'on appelle Cx₃CL1 (fractalkine). Le récepteur correspondant Cx₃CR1 est exprimé sur les cellules endothéliales. La protéine active les cellules endothéliales entraînant l'expression de molécules d'adhésion et qui favorise l'adhérence des polynucléaires, des macrophages, des monocytes sur les cellules endothéliales.

→ 2 premières familles importantes

IV. Au cours de l'immunité spécifique

La réaction immunitaire est due à la mise en jeu des LB et LT. Les principales cytokines qui interviennent sont surtout les interleukines. Deux types de lymphocytes T sont mis en jeu : les Th1 et les Th2 (LT CD4 helper de types 1 et 2). Leurs productions de cytokines sont différentes.

Les Th1 sont les chefs d'orchestre de la réaction immunitaire cellulaire (RIC), les Th2 sont les chefs d'orchestre de la réaction immunitaire humorale (RIH).

A. Lymphocytes Th1 et Th2

Lorsque la cellule est au repos on parle de Th0. Les Th1 sont des lymphocytes activés capables de produire des cytokines de type 1, à savoir : **IL-2, TNF- α et l'IFN- γ** .

En plus de la stimulation antigénique, sous l'effet de l'activation médiée par l'IL-12 produite par des macrophages activés, les Th0 s'activent en Th1. Les cytokines produites participent au développement de la réponse immunitaire cellulaire et donc sont des acteurs de l'hypersensibilité retardée et favorisent l'action de cytotoxicité.

IL-2, TNF- α et IFN- γ sont appelées cytokines de type 1. N'importe quel leucocyte peut produire ces cytokines, dans ce cas on parle de monocytes de type 1, de lymphocytes de type 1 et de polynucléaires de type 1. On classe donc les leucocytes en fonction des cytokines qu'ils produisent ce qui différencie les Th1 des Th2.

Les Th2 produisent des cytokines de type 2 : **IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13**. Le Th0 devient un Th2 sous l'effet de l'IL-4 ou de l'IL-10. Le Th2 produisant lui-même de l'IL-4 active donc d'autre Th0. De même que pour les cellules de type 1, toutes les cellules produisant les cytokines de type 2 sont dites monocytes de type 2, lymphocytes de type 2 et polynucléaires de type 2.

Il y a une balance entre l'effet des cytokines de type 1 et l'effet des cytokines de type 2. Par exemple :

- IL-10, produite par les Th2, inhibe la différenciation de Th0 en Th1
- IFN- γ , produite par les Th1 inhibe la différenciation de Th0 en Th2.

Il y a donc un contrôle favorisant ou bien une réponse immunitaire cellulaire (cytokines de type 1) ou bien une réponse immunitaire humorale (cytokines de type 2). En effet, les cytokines de type 2 favorisent la différenciation terminale des LB en plasmocytes (cellules productrices d'Ac).

B. Cytokines de type 1 (produites par les cellules de type 1)

1. IL-2

Elle est produite par les LT activés (Th1), les TCD8 et les cellules NK. Elle a plusieurs rôles :

- c'est un facteur de croissance intervenant dans la prolifération cellulaire des LT
- elle contribue à l'activation des cellules NK
- participe à la prolifération des LB : la dichotomie entre réponse immunitaire cellulaire et humorale n'est pas si nette que ça car l'IL-2 produite par les Th1 favorise aussi la prolifération des LB et participe donc à l'activation de la réponse immunitaire humorale.

Le récepteur à l'IL2 (IL-2R) est un trimère formé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma). La chaîne alpha est appelée (CD25) dans la classification internationale. Souvent, le récepteur ne se présente que sous la forme d'un dimère (bêta/gamma) de faible affinité. Mais une fois activé, c'est à dire en présence d'IL2, il y a association de la chaîne alpha et du dimère qui donne naissance à l'IL-2R trimérique de forte affinité.

2. IFN- γ

Il est produit par les TCD4 Th1, les TCD8 activés et les cellules NK activés. L'interféron possède essentiellement une activité antivirale et antiproliférative.

Ses rôles :

- participe à l'augmentation de l'expression des molécules HLA de classe 1 sur les cellules infectées (non soi) et l'expression des molécules HLA de classe 2 sur les monocytes (soi) : il participe donc à l'activité cytotoxique médiée par les TCD8 et NK
- participe à l'activation des monocytes (boucle amplificatrice)
- inhibe le développement des Th2 (action anti-Th2)

3. TNF- α

Il est produit par les LT activés. *Ses rôles (ces rôles n'ont pas été évoqués cette année) :*

- *participe à l'activation des monocytes, il y a donc une boucle amplificatrice car le monocyte active à son tour les Th0 en Th1*
- *active la différenciation du monocyte en macrophage et donc participe à la phagocytose des micro-organismes.*

C. Cytokines de type 2 (produites par les cellules de type 2)

1. IL-4

Produite par les LT activés (Th2). Elle a un effet sur l'activation et la croissance des mastocytes et des polynucléaires (surtout PNN et PNB).

Effet anti-inflammatoire sur macrophages

2. IL-13

Produite par Th2. IgE par les plasmocytes. Effet anti-inflammatoire sur macrophage.

3. IL-5

Produite par les LT Th2, mastocytes et PNE. Elle a un effet sur la l'activation des PNE et sur la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.

4. IL-6

Vue précédemment.

5. IL-10

Produite par les LT Th2 et les LB.

Selon l'environnement, son action est différente :

- En présence d'IL-10 seule → LB se différencie en plasmocyte et produit une IgG1 (IL-10 → IgG1)
- IL-10 + IL-6 → le plasmocyte produit principalement de l'IgM
- IL-10 + TGF-β → IgA

L'IL-10 a un effet inhibiteur sur la différenciation des Th1 car c'est un inhibiteur spécifique de la production d'IFN-γ.

Chacune de ces Ig ayant un fragment Fc différent a une fonction particulière :

- IgE neutralise l'Ag
- IgM participe à l'opsonisation
- IgG1 participe à la phagocytose mais non exclusif (elle participe aussi à l'opsonisation)

Les conséquences fonctionnelles de la mise en jeu des cytokines permettent une meilleure opsonisation via la production IgM et la phagocytose via la production d'IgG.

V. Exploration

A. En pathologie

On va essayer de doser les cytokines dans le sang d'un patient.

- dosage sérique d'IL-6 : reflet du développement d'une réaction inflammatoire associé à une augmentation du taux de CRP mais peut également être le reflet d'un myélome car l'IL-6 est un facteur de croissance des tumeurs.
- dosage du TNF : au niveau du LCR. Des taux élevés du TNF sont des indicateurs de rechute et de progression de la sclérose en plaque
- dosage de CD25 sous forme soluble dans le sérum : marqueur de rejet d'allogreffes.

B. En thérapeutique

Quand on voit l'étendue des effets des différentes cytokines, que ce soit au cours des réactions inflammatoires ou au cours des réponses immunitaires, on peut avoir des cibles thérapeutiques potentiellement importantes. Les immunothérapies se développent de plus en plus, il s'agit de l'utilisation d'Ac monoclonaux fabriqués industriellement.

- **Ac anti-TNF** utilisés pour la polyarthrite rhumatoïde car on voit s'éteindre les réactions inflammatoires au niveau des articulations. C'est donc un puissant antagoniste du TNF car il empêche la réaction inflammatoire.

- **Ac anti-IL-6** : l'IL-6 participe à la différenciation terminale des LB en plasmocytes, participe à la production d'Ig (IgM ++). Dans le cas de maladie auto-immune systémique comme le lupus érythémateux disséminé, il y a une production d'Ac abondante. On utilise alors des Ac anti-IL-6 pour freiner la différenciation terminale des lymphocytes et donc pour diminuer la production d'auto-Ac. C'est un traitement actuellement en plein essor.