

Immunologie pour le praticien

Les lymphocytes NK



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Les cellules NK pour “*Natural killer*” (cellules tueuses “naturelles”) représentent une catégorie bien particulière de lymphocytes qui tirent leur nom de leur capacité apparemment innée et “naturelle” à détruire les cellules infectées, tumorales ou étrangères sans passer par une phase initiale d’immunisation spécifique au contraire d’autres catégories de lymphocytes, et notamment des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont dirigés contre un antigène bien précis reconnu par leur récepteur de membrane spécifique de cet antigène.

Caractéristiques phénotypiques des cellules NK

Les cellules NK sont de grandes cellules dotées d’un cytoplasme d’aspect granuleux lié à la présence de vésicules sécrétoires contenant notamment des molécules cytotoxiques. Elles expriment des marqueurs de membrane spécifique essentiellement CD56, CD16 et NKp46 mais n’expriment pas CD3 à la différence des lymphocytes T dans leur ensemble. Elles ne possèdent pas non plus de

récepteur membranaire de type TCR et ne passent en général pas par le thymus au cours de leur maturation. Ces cellules représentent environ 10 à 15 % des lymphocytes du sang périphérique, où on les repère en cytométrie de flux essentiellement par l’expression de CD56.

Fonctionnement

Les lymphocytes NK sont situés à la frontière entre l’immunité innée et adaptative car ils interviennent directement ou indirectement dans ces deux grandes catégories de réponse immunitaire. Présents dans les tissus lymphoïdes et sur les zones “frontières” de l’organisme (poumons, tube digestif...), ils ont en effet la capacité de détruire rapidement et directement les cellules reconnues comme étrangères à l’organisme ou anormales, notamment infectées par des virus ou des bactéries intracellulaires ou surtout tumorales.

Cette cytotoxicité directe s’exerce de diverses façons : par libération directe au contact de la cellule cible d’un certain

nombre de molécules cytotoxiques (perforine, granzyme...) contenues dans les granules endocellulaires mais également en exprimant des molécules pro-apoptotiques telle CD95L qui se lie à CD95 présent à la surface de la cible (**fig. 1**).

Par ailleurs les cellules NK peuvent sécréter des cytokines telles que le TNF α ou encore l’IFN γ , l’IL10 et diverses chimiokines qui agissent en particulier sur les cellules dendritiques et les macrophages, ce qui va aboutir à terme à la stimulation et à l’orientation de la réponse adaptative. Cette dernière, plus lente à apparaître, va alors prendre le relais de la réponse innée initiale avec laquelle elle peut d’ailleurs continuer à collaborer, notamment en ce qui concerne la réponse antitumorale. Par ailleurs, l’IFN γ exerce un effet inhibiteur direct sur la réplication virale.

Les récepteurs des cellules NK

Pour assurer ces fonctions, les cellules NK utilisent un certain nombre de récepteurs membranaires permet-

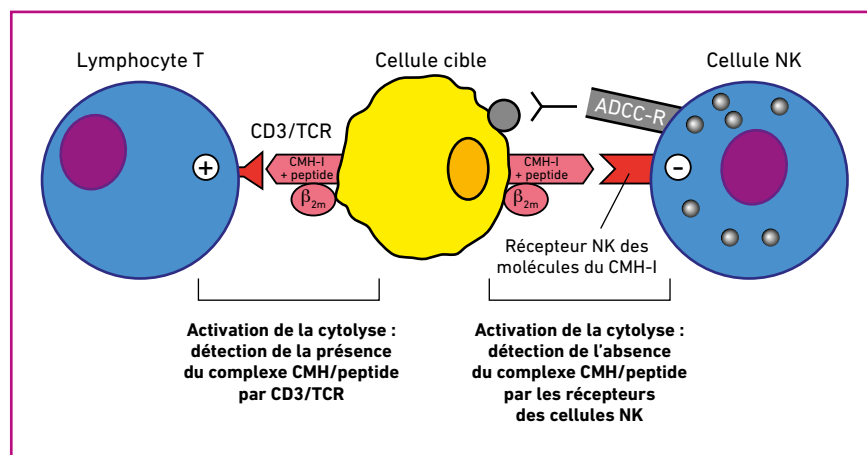


Fig. 1.

Immunologie pour le praticien

tant d'identifier les cibles cellulaires nécessitant une destruction mais aussi de réguler leur activité en fonction des besoins. Contrairement au TCR et au récepteur antigénique des cellules B, ces récepteurs NK ne subissent aucun réarrangement et il n'y a donc pas de spécificité antigénique particulière.

De façon assez similaire aux autres lymphocytes mais selon des modalités bien spécifiques, l'état d'activation des cellules NK dépend d'un équilibre assez délicat entre des récepteurs activateurs et inhibiteurs, équilibre qui est le garant d'une absence d'agression pour les cellules normales. Une telle agression serait en effet potentiellement dangereuse car souvent létale compte tenu

de leur pouvoir lytique important lié aux mécanismes de cytotoxicité directe.

Un des éléments d'activation majeur est la reconnaissance d'une absence (cellules étrangères n'appartenant pas au "soi" par exemple lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide, ce qui aboutit soit au rejet de la greffe, soit au contraire à une GVH) ou d'une baisse (cellules tumorales qui échappent alors en partie à l'immunité adaptative liée aux lymphocytes cytotoxiques CD8 + qui reconnaissent leur cible dans un "contexte" CMH, ou infectées par un virus) d'expression de la molécule du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I qui est en principe exprimée par toutes les

cellules de l'organisme ; cette absence d'expression lève une inhibition exercée en permanence sur les cellules NK via l'expression du CMH par la cellule en contact (**fig. 2A**).

Dans d'autres cas, des récepteurs activateurs vont reconnaître des signaux dits de stress émis notamment par les cellules tumorales ou infectées par un virus, signaux activateurs qui devront alors être plus puissants que le signal inhibiteur exercé par la reconnaissance du CMH pour aboutir à une activation fonctionnelle plus ou moins forte des cellules NK (**fig. 2B**).

Les récepteurs membranaires, qu'ils soient activateurs ou inhibiteurs, sont

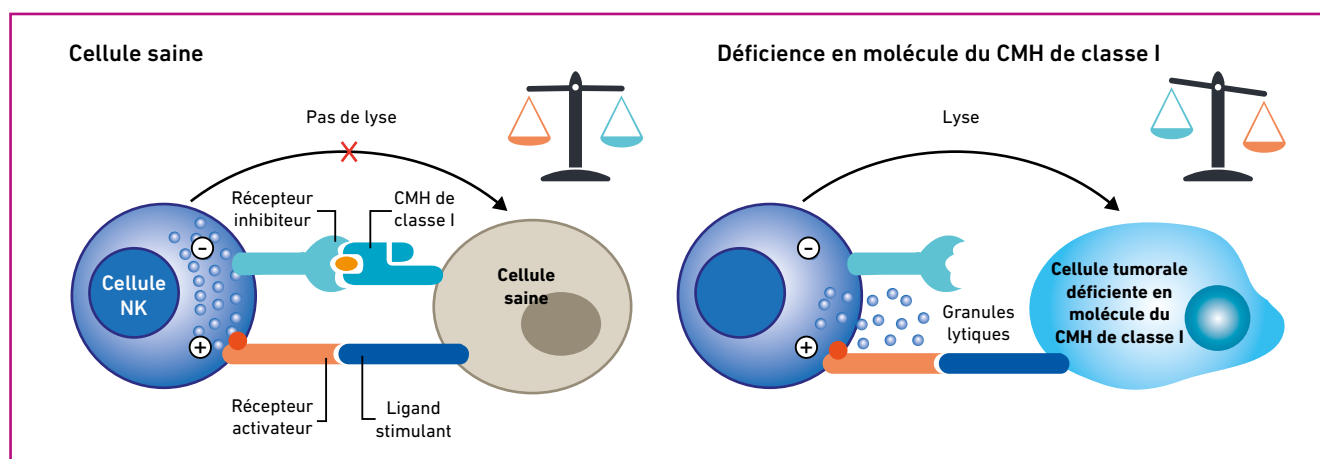


Fig. 2A.

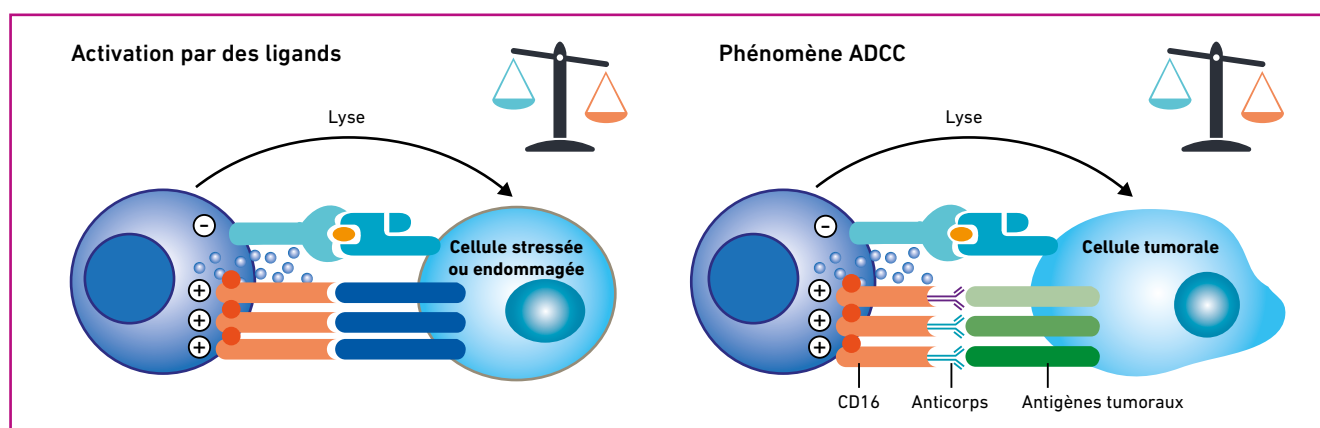


Fig. 2B.

couplés à des molécules dites adaptatrices qui portent un motif ITAM (*Immunoreceptor tyrosine based activation motif*) ou ITIM (*Immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif*) dans leur domaine intracytoplasmique. Lorsque le récepteur reconnaît son ligand spécifique sur la cellule cible, le motif ITAM ou ITIM est phosphorylé, ce qui déclenche une activation en cascade soit de phosphorylases kinases, soit de phosphatases intracellulaires, conduisant à la stimulation de l'activité cytotoxique ou à son inhibition, respectivement. C'est l'intégration de ces signaux stimulateurs et inhibiteurs qui *in fine* "décide" du niveau d'activité finale de la cellule NK, lequel peut donc varier assez rapidement en fonction de l'environnement.

Les récepteurs spécifiques du CMH de classe I appartiennent schématiquement à 2 familles, qui comportent chacune des isoformes inhibitrices et activatrices ; ces récepteurs sont appelés *Killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIR) car les molécules correspondantes appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Chacun de ces

récepteurs est spécifique d'un groupe d'allèles du CMH de classe I mais il existe également des récepteurs non spécifiques du CMH de classe I.

Par ailleurs, les cellules NK utilisent donc de manière variable divers récepteurs activateurs stimulant leurs fonctions effectrices notamment CD16 (récepteur pour le fragment Fc des IgG) impliqué dans le mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity*: ADCC) qui permet aux cellules NK de détecter et détruire des cellules cibles recouvertes d'anticorps (dites "opsonisées") (**fig. 2B**). D'autres récepteurs activateurs reconnaissent comme déjà mentionné des molécules d'alerte exprimées par les cellules dites "stressées" lors d'une infection virale, d'une transformation tumorale mais également après des lésions de l'ADN liées à un agent génotoxique quel qu'il soit...

L'identification plus fine de ces récepteurs et surtout de leurs mécanismes d'action laisse entrevoir une possible prochaine utilisation en thérapeutique,

en particulier contre les tumeurs (stimulation de leur activité de concert avec celle de l'immunité adaptative par les inhibiteurs de point de contrôle immunologiques) ou dans le cadre des allogreffes (inhibition spécifique de leur activité pour éviter le rejet). Il existe déjà des anticorps qui bloquent les récepteurs inhibiteurs reconnaissant le CMH et qui donc activent l'activité antitumorale des cellules NK.

À noter par ailleurs la mise en évidence récente d'une expression aberrante de marqueurs NK par les cellules de Sézary, notamment de NKp46 et surtout de KIR3DL2 (CD158k), ce qui permet pour ce dernier le repérage de ces cellules en immunohistochimie sur des coupes histologiques et leur comptage précis en cytométrie de flux dans les syndromes de Sézary, comptage plus fiable et plus reproductible que l'analyse du frottis sanguin.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.