

## Immunologie pour le praticien

# Chimiokines et immunité



### O. DEREURE

Service de Dermatologie,  
Université de MONTPELLIER;  
Inserm U1058.

Les chimiokines (du grec ancien χῆμεία [khumeiá] “alchimie” et κίνησις [kī'nēsis] “mouvement”), ou cytokines chimiotactiques, définissent une famille de cytokines sécrétées de petit poids moléculaire qui induisent un recrutement/déplacement des leucocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes et lymphocytes essentiellement), mais également d'autres catégories de cellules (notamment endothéliales et épithéliales) dans une certaine direction, processus connu sous le nom de chimiotactisme. Elles sont également responsables de l'activation des cellules cibles. Ces molécules jouent donc un rôle majeur dans la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte, mais aussi dans certains processus biologiques y compris la morphogenèse et la cicatrisation des plaies, ainsi que dans la pathogénie de certaines affections incluant les tumeurs malignes.

### Structure chimique et fonctionnement général

Ces protéines présentes chez tous les vertébrés, certains virus et certaines bactéries (mais absentes chez les invertébrés) ont toutes une masse d'environ

8 à 10 kilodaltons et comprennent 4 résidus cystéines situés sur des zones bien conservées et essentielles à leur structure tridimensionnelle et donc à leur activité biologique. Elles sont considérées soit comme “pro-inflammatoires” (car induites lors d'une réponse immunitaire notamment pour recruter des cellules immunitaires, par exemple vers un site d'infection), soit comme “homéostatiques” (car impliquées dans le contrôle de la migration des cellules au cours des processus normaux de surveillance immunitaire, d'entretien ou de développement des tissus).

Les chimiokines sont classées en 4 sous-familles principales: CXC (CXCL1 à L17), CC (CCL1 à L28), CX3C (CX3CL1) et C (XCL1 et XCL2) (L pour ligand). Comme toutes les cytokines, elles sont sécrétées par des cellules sources spécifiques et agissent sur des cellules cibles également spécifiques en interagissant avec des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (car utilisant le GTP) et comportant 7 domaines transmembranaires hélicoïdaux, récepteurs présents notamment à la surface des leucocytes. Environ 19 récepteurs de chimiokine différents ont été caractérisés à ce jour, divisés en 4 familles selon le type de chimiokine auquel ils se lient: CXCR, CCR, CX3CR1 et XCR1.

Les protéines G couplées à l'extrémité C-terminale du récepteur de chimiokine vont permettre la signalisation intracellulaire après l'activation du récepteur, tandis que le domaine N-terminal du récepteur détermine la spécificité de la liaison au ligand. Cette signalisation intracellulaire d'aval passe par la voie du phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate (PIP2)/inositol triphosphate (IP3)/diacylglycérol/protéine kinase C qui implique de nombreuses cascades de

signalisation (comme la voie des MAP kinases) générant des réponses cellulaires diverses telles que chimiotactisme, dégranulation, libération d'anions superoxydes et changements d'activité de molécules d'adhésion cellulaire appelées intégrines qui sont directement à l'origine du déplacement des cellules, notamment le long de fibres de la matrice extracellulaire, ou de leur adhésion aux parois capillaires après une phase de “roulement” permettant leur diapédèse.

### Rôle biologique

La fonction majeure des chimiokines est donc de gérer la migration des leucocytes (*homing*) vers leurs emplacements anatomiques respectifs lors des processus de maintien de l'intégrité tissulaire et inflammatoires. Elles exercent une action chimiotactique sur leurs cellules cibles spécifiques afin de guider leur migration suivant un gradient croissant de concentration de la chimiokine vers la source de production de la molécule.

Certaines chimiokines telles que CCL14, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCL27, CXCL12 ou CXCL13 contrôlent ainsi les déplacements des cellules immunitaires au cours des processus de surveillance immunitaire, par exemple en dirigeant de façon permanente les polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes vers les ganglions lymphatiques ou les tissus où ces cellules doivent être positionnées physiologiquement afin de pouvoir détecter la présence d'éventuels agents pathogènes présentés ou non par les cellules dendritiques résidentes. D'autres chimiokines de la même catégorie et dites “homéostatiques” jouent un rôle tout aussi important dans le renouvellement physiologique et le maintien de l'intégrité tissulaire en général, en favori-

## Immunologie pour le praticien

sant l'angiogenèse et le renouvellement des tissus en guidant les cellules vers les sites qui envoient les signaux spécifiques correspondants. Les chimiokines de ce type sont produites et sécrétées sans qu'il soit nécessaire de stimuler leurs cellules sources, notamment par le thymus et les tissus lymphoïdes secondaires en ce qui concerne la veille immunitaire. Leur fonction homéostatique liée à cet "adressage" tissulaire permanent est notamment illustrée par l'interaction entre les chimiokines CCL19 et CCL21 (exprimées dans les ganglions lymphatiques et sur les cellules endothéliales lymphatiques) et leur récepteur CCR7 (exprimé sur les cellules destinées à être dirigées vers les ganglions lymphatiques) tandis que CCR9 prend en charge la migration des leucocytes dans l'intestin, CCR10 vers la peau et CXCR5 la migration des cellules B vers les follicules des ganglions lymphatiques.

Une seconde catégorie de chimiokines est au contraire dite "**pro-inflammatoire**" car produite par une grande variété de cellules en réponse à une infection bactérienne, virale ou à des dommages physiques causés par des agents tels que silice ou cristaux d'urate. Leur libération est alors souvent stimulée par des cytokines pro-inflammatoires d'amont,

comme l'interleukine 1 ou le  $TNF\alpha$ , ou par des molécules issues d'agents infectieux (LPS ou protéines virales). Ces chimiokines pro-inflammatoires – telles que CXCL1, CXCL2, CXCL-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10 – sont produites de façon rapide et à des concentrations élevées lors d'une infection ou d'une agression tissulaire et fonctionnent principalement comme des chimio-attractants pour les leucocytes, recrutant des monocytes, des neutrophiles et d'autres cellules effectrices du sang vers les sites inflammatoires liés à une infection ou à des lésions tissulaires endogènes ou exogènes (**fig. 1**). Elles jouent donc un rôle très important dans le fonctionnement du système immunitaire tant inné qu'adaptatif grâce à ce guidage cellulaire "à la demande" selon les besoins identifiés mais aussi dans la cicatrisation post-agression tissulaire.

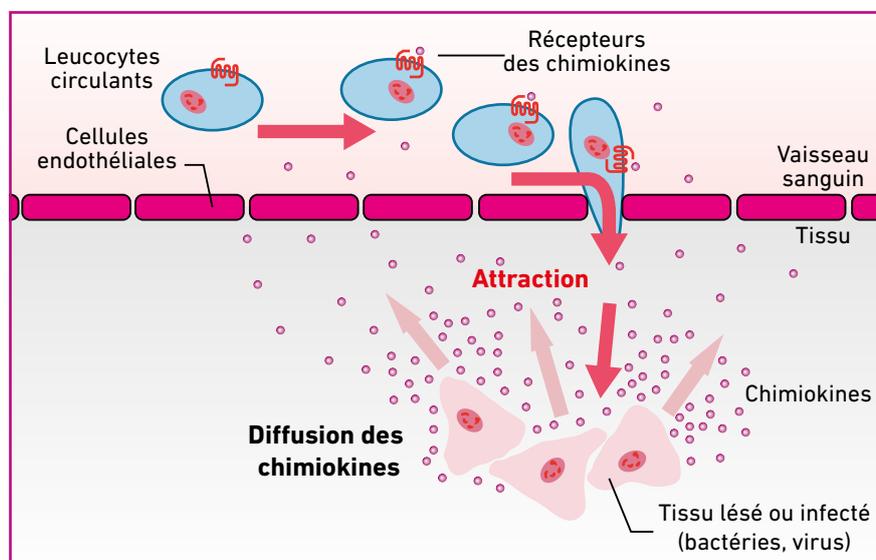
Une même chimiokine peut guider plusieurs catégories de cellules, notamment de leucocytes, et une même catégorie de leucocytes peut répondre à diverses chimiokines. Il s'agit donc d'une situation particulièrement complexe et difficile à modéliser qui n'est pas sans rappeler celle des facteurs de croissance tissulaires, en particulier au cours de la cicatrisation.

Par exemple, les monocytes/macrophages sont attirés vers les sites inflammatoires par les chimiokines clés CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL17 et CCL22 vs CCL2, CCL1, CCL22, CCL17, CXCL9, CXCL10 et CXCL11 pour les lymphocytes T, certaines de ces chimiokines étant inductibles par l' $IFN\gamma$  libéré en grande quantité dans les tissus inflammatoires. Enfin, la liaison chimiokine-récepteur peut stimuler l'expression de ces derniers, ce qui rend la cellule plus active et davantage susceptible de répondre aux signaux de guidage, aboutissant à la création d'une véritable boucle d'auto-amplification du phénomène.

### Chimiokines et pathologie

L'intervention des chimiokines a été envisagée, voire démontrée, dans un certain nombre d'affections qu'elles soient tumorales (rôle dans la migration des cellules tumorales, le microenvironnement et la formation des métastases) ou surtout inflammatoires très diverses, notamment marquées par une surexpression induite et durable de certaines chimiokines ou de leurs récepteurs en réponse à des stimuli de magnitude réduite (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, athérome, psoriasis, etc.). Par ailleurs, il a été bien démontré que certains récepteurs tels CCR5 et CXCR4 jouent un rôle de corécepteurs, en association avec la molécule CD4, dans la pénétration du VIH dans les lymphocytes.

En thérapeutique dermatologique, un anticorps humanisé défucoylé anti-CCR4, le mogamulizumab, est actuellement utilisé dans le traitement des lymphomes cutanés T épidermotropes avancés notamment érythrodermiques et leucémiques. Cet anticorps thérapeutique cible directement la molécule CCR4 exprimée de façon constitutive par les cellules T malignes et impliquée dans la migration des lymphocytes vers différents organes dont la peau, ce qui entraîne une déplétion des cellules cibles.



**Fig. 1 :** Recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire et intervention des chimiokines (d'après Samson M et al., Médecine Sciences, 1999).