

Maîtrise d'Immunologie

Cytokines

Pr Pierre Miossec
Unité d'Immunologie Clinique
Pavillon F
Hôpital Edouard Herriot
69437 Lyon Cedex 03
E-mail: miossec@univ-lyon1.fr

Cytokines: une famille très prolifique

- Molécules de communication entre cellules de différents systèmes
- Formes solubles et membranaires
- Interactions spécifiques avec des récepteurs membranaires et solubles
- Facteurs non-spécifiques
- Classification:
 - Interleukines: 1 à 35
 - TNF/ lymphotoxines
 - Interférons
 - Facteurs de croissance hématopoïétiques
 - Chémokines

Les interleukines

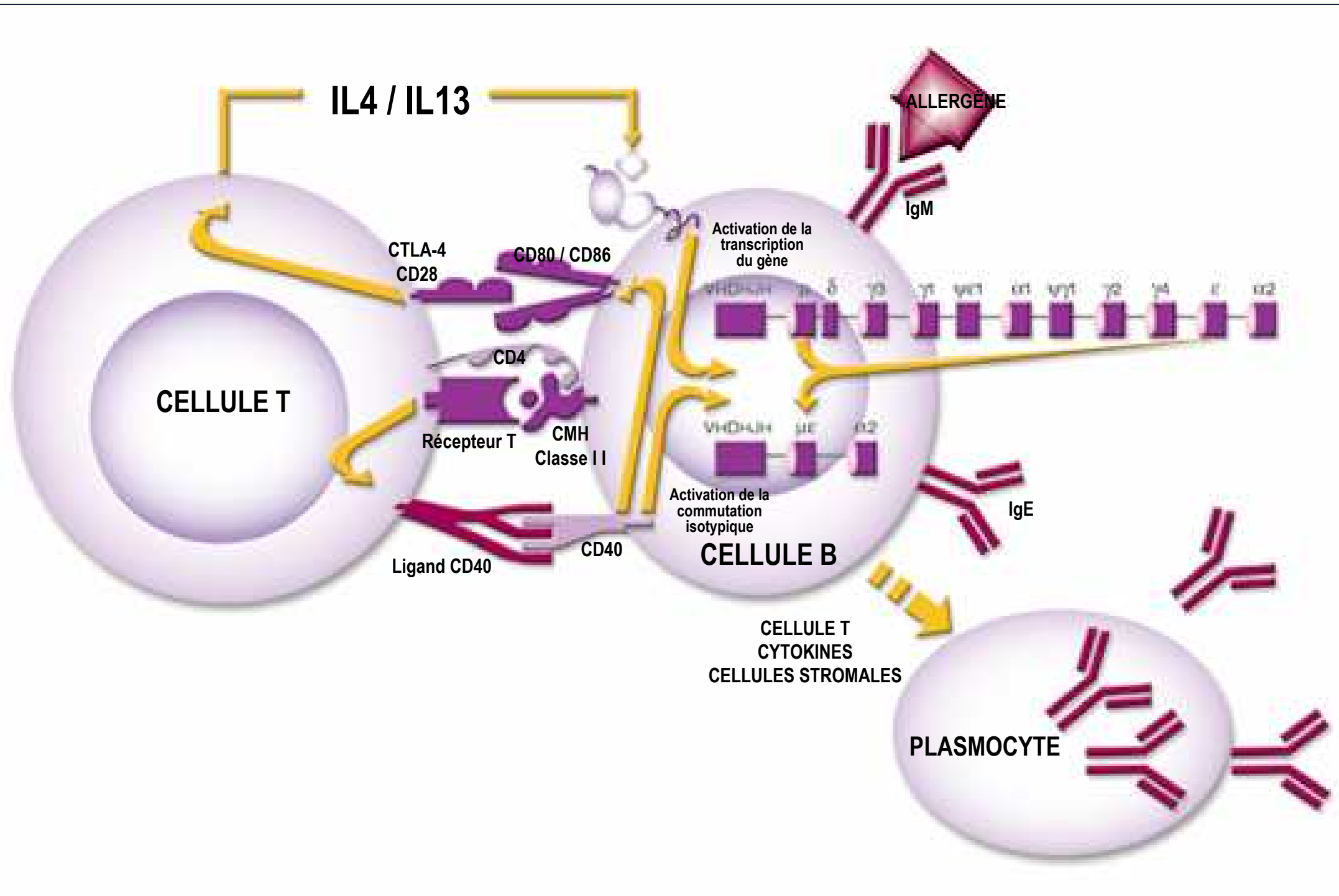
- IL-1, IL-8, IL-6, IL-23, IL-17: Inflammation, destruction de la matrice
- IL-4, IL-10, IL-13: Anti-inflammation, fibrose
- IL-4, IL-13: Allergie, production d'IgE
- IL-5: Allergie, activation des éosinophiles
- IL-10: Production d'IgG et d'autoanticorps

Les facteurs de croissance

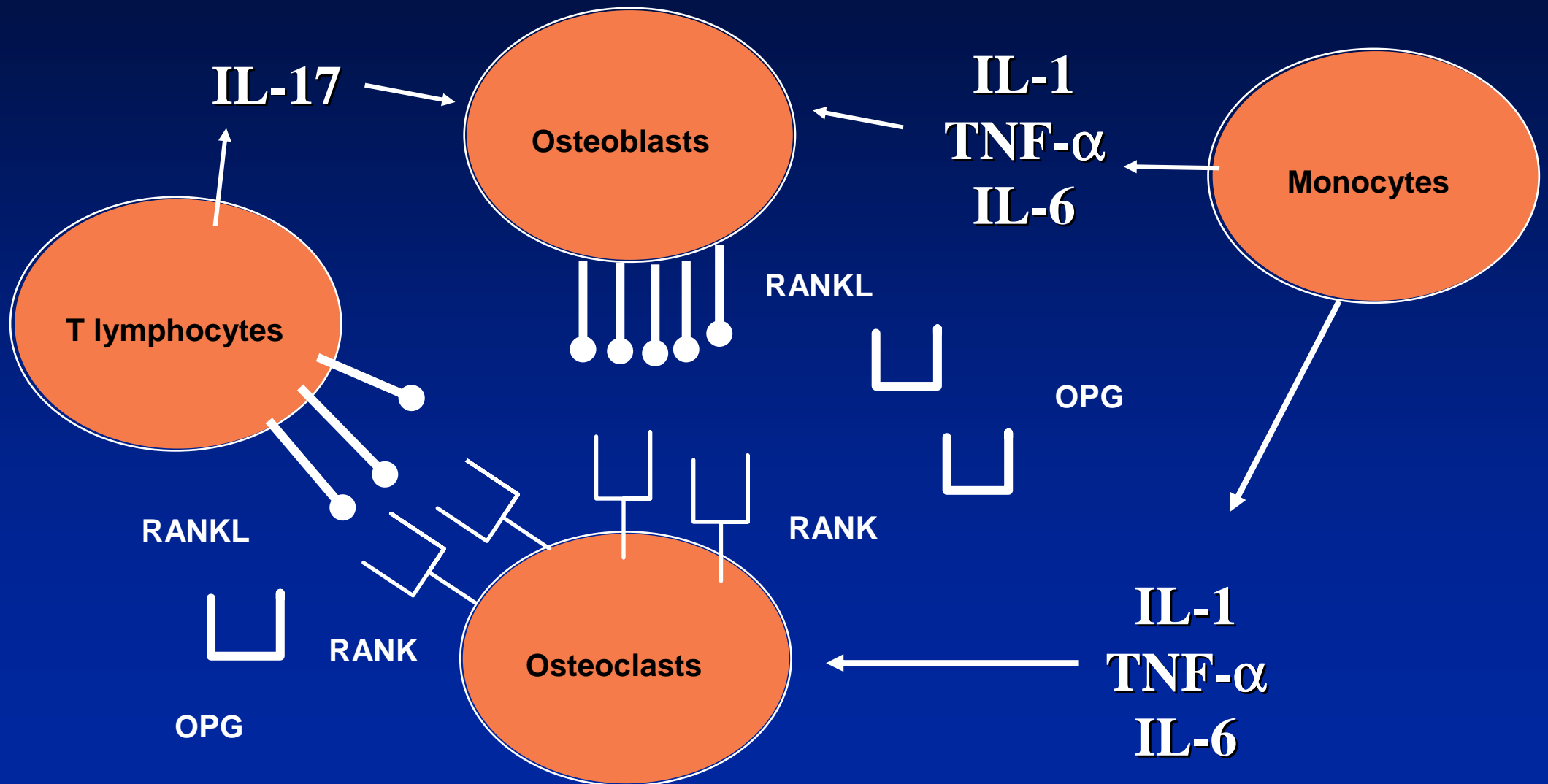
- TGF β : Inflammation, fibrose
- FGF: Inflammation, fibrose
- G-CSF, GM-CSF: Chimiothérapies, greffes de cellules souches
- EPO: Anémie

Les membres de la famille du TNF α

- TNF α : Inflammation, destruction de la matrice
- TNF α , LT α , LT β : Apoptose, fonctionnement des organes lymphoïdes
- Ligand de Fas : Apoptose, prolifération
- Ligand de RANK : Activation des ostéoclastes, dégradation osseuse
- Ligand du CD40 : Mémoire immunologique, production d'IgG, IgA, IgE



Interactions between RANK and RANKL



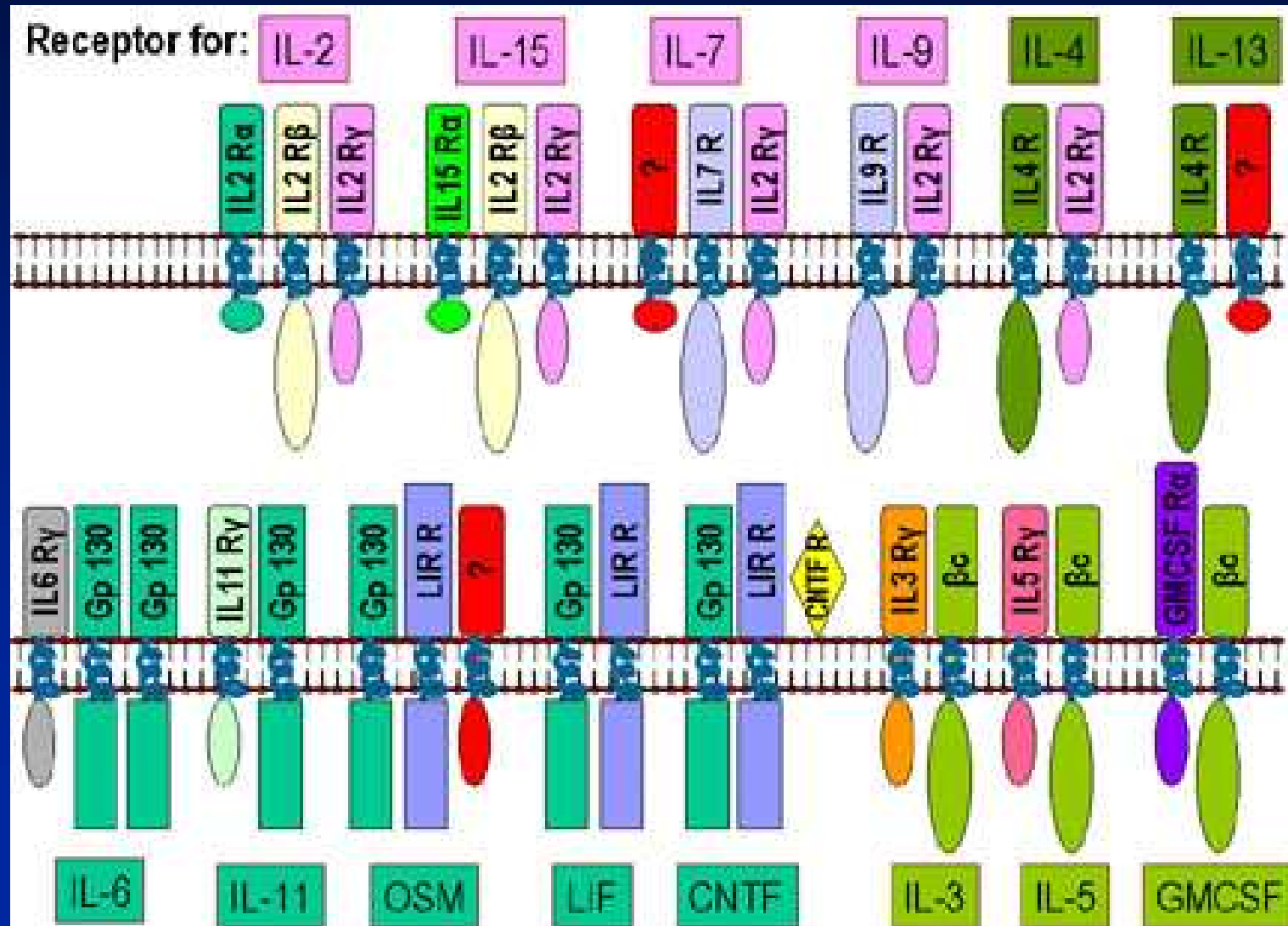
Les Interférons

- α , fibroblastes: anti-viral, hépatites virales
- β , leucocytes: anti-inflammatoire, sclérose en plaques
- γ , lymphocytes Th1, cellules NK: inflammation, immunité cellulaire

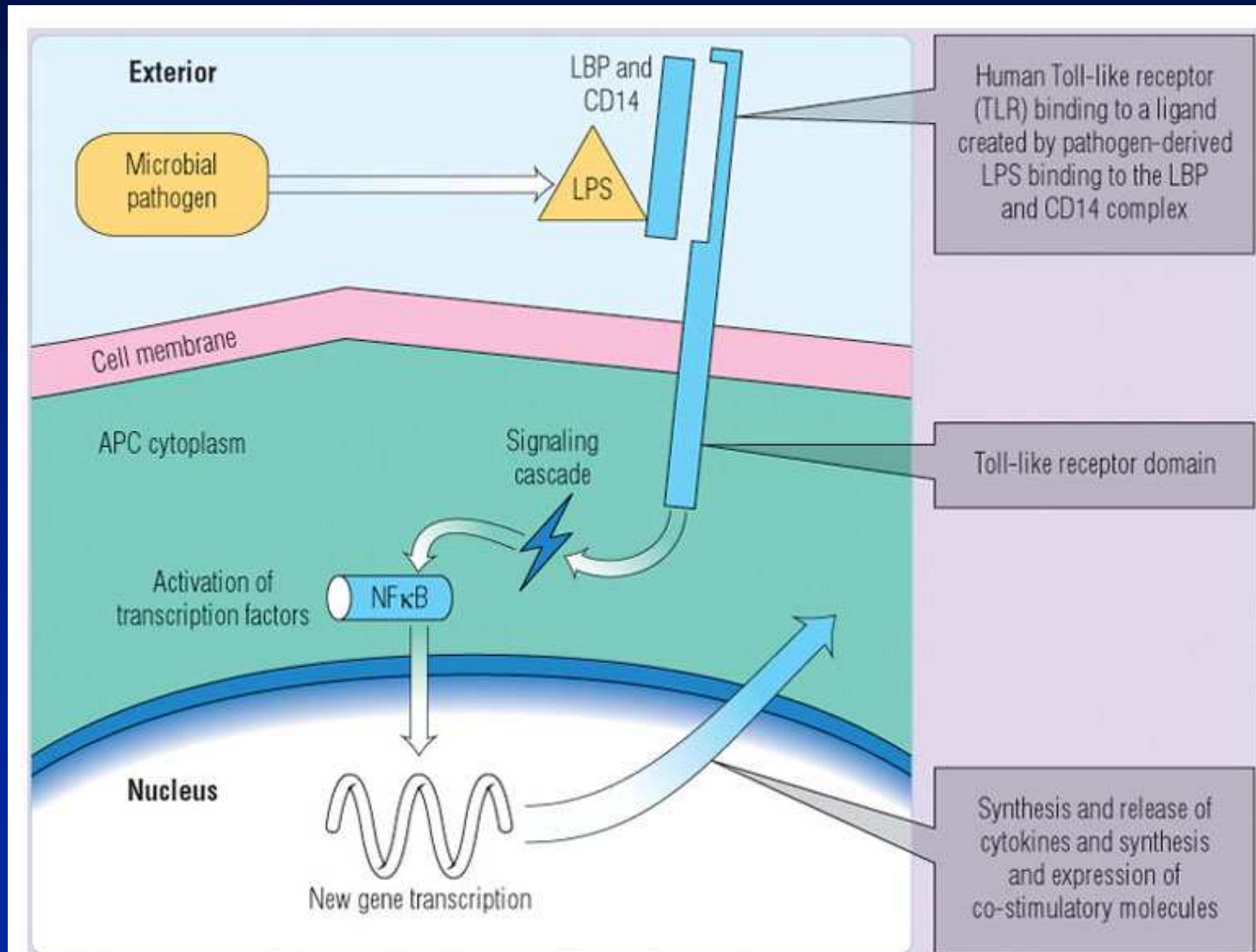
Les chémokines

- Nomenclature: positions des cystéines CC, CXC, CXXC
- MIP3 α =CCL-20: migration des cellules dendritiques immatures
- MIP3 β =CCL-19: migration des cellules dendritiques matures
- SDF-1=CXCL-12: Ligand du récepteur CXCR4, corécepteur de HIV sur les lymphocytes T
- MIP-1 α =CCL-3: Ligand du récepteur CCR5, corécepteur de HIV sur les monocytes

Cytokines et récepteurs



Immunité innée et cytokines



LPS

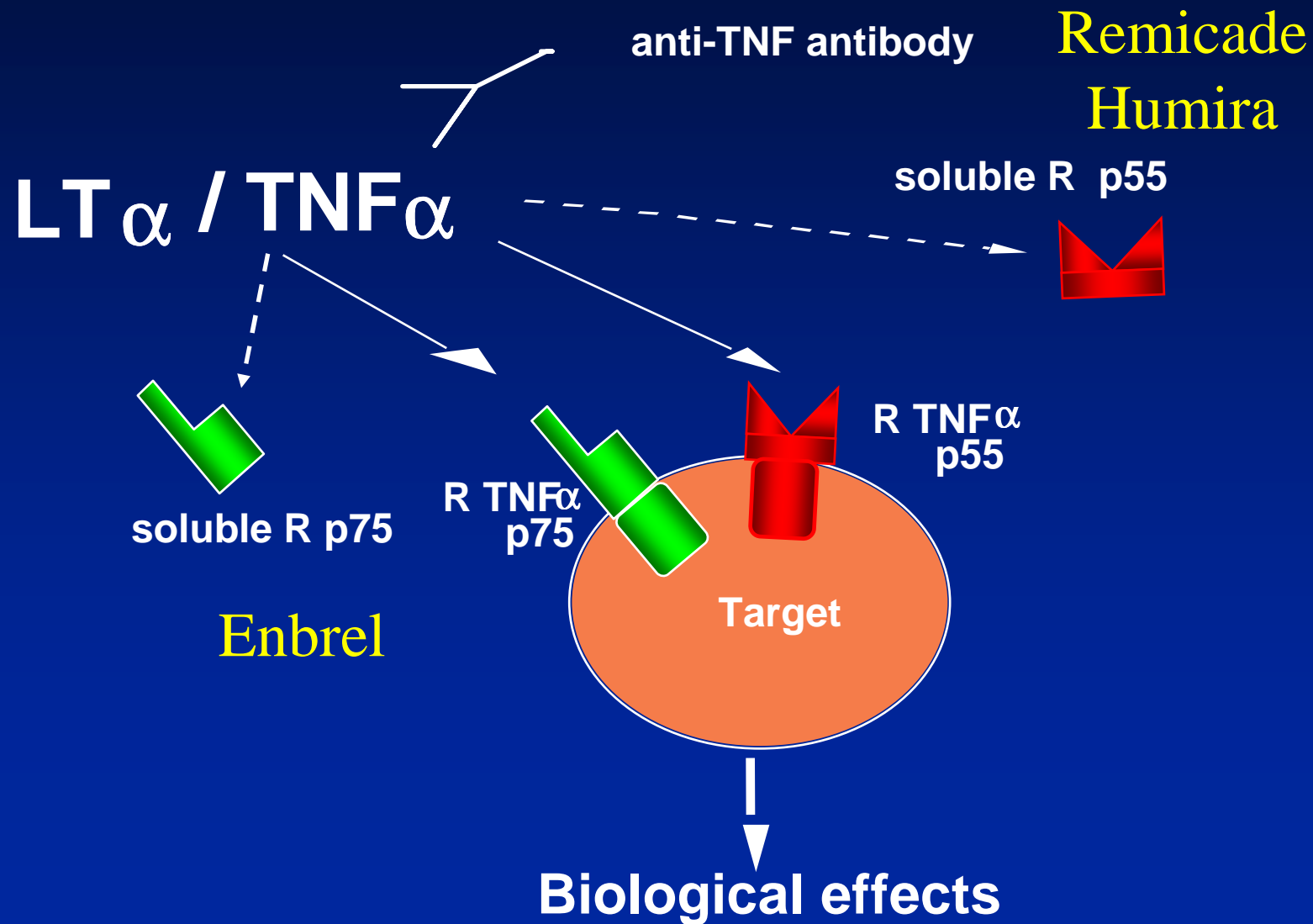
TLR-4

NF-KB

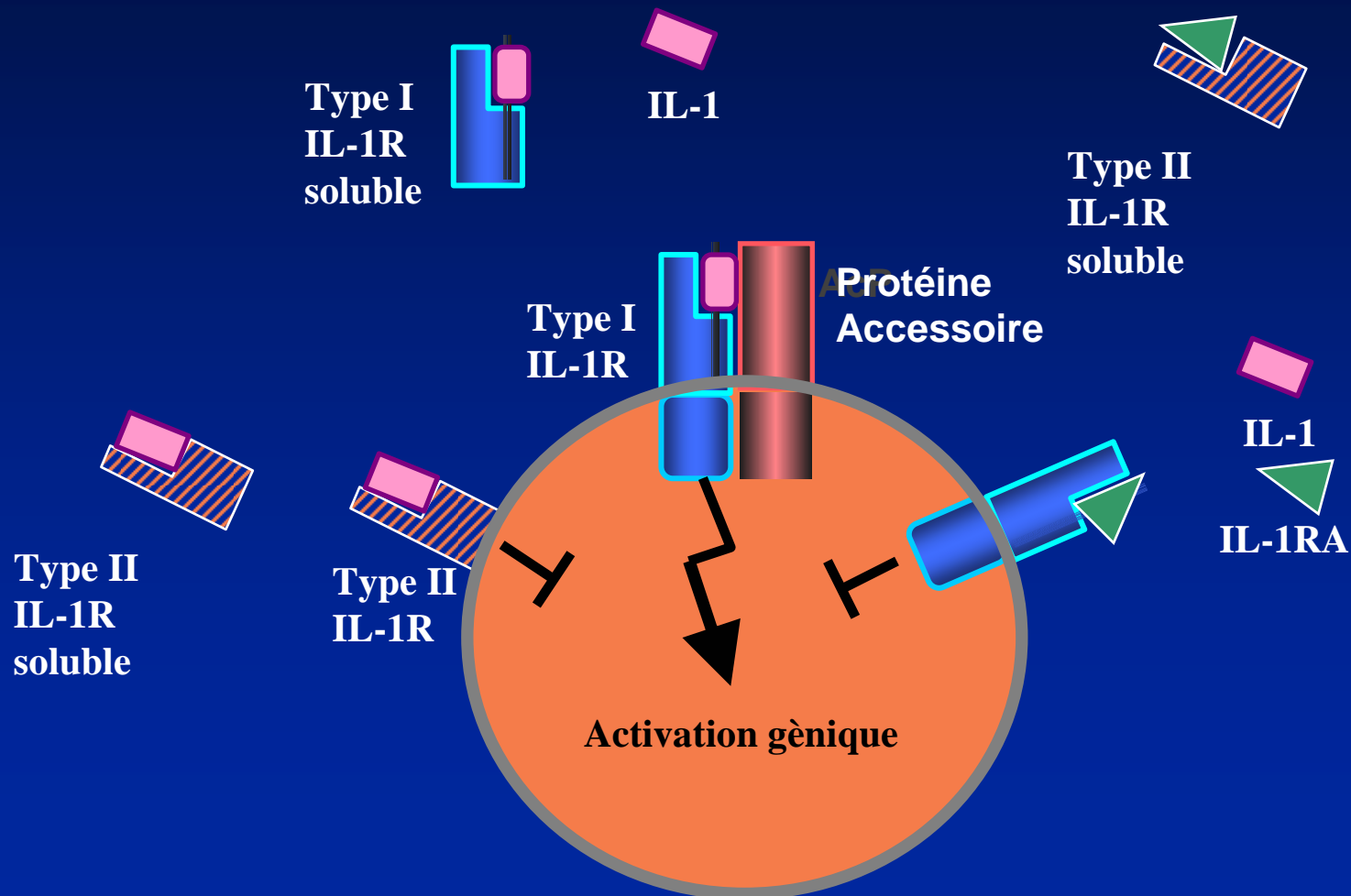
TNF α

IL-1

Modulation of TNF α action



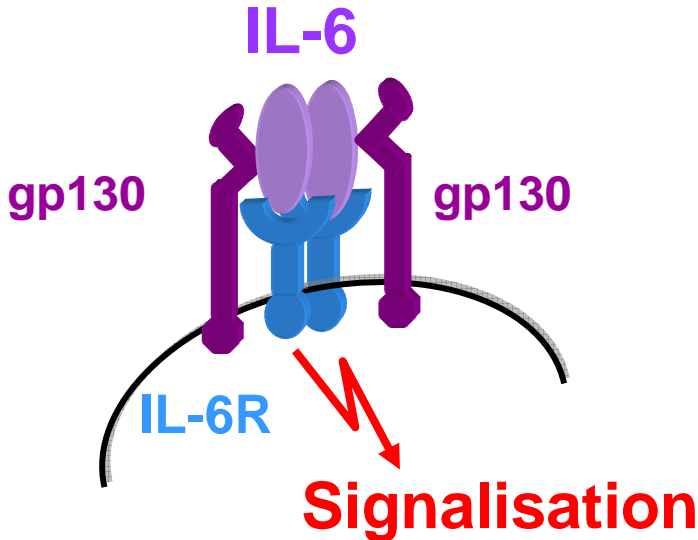
Modulation de l'action de l'IL-1



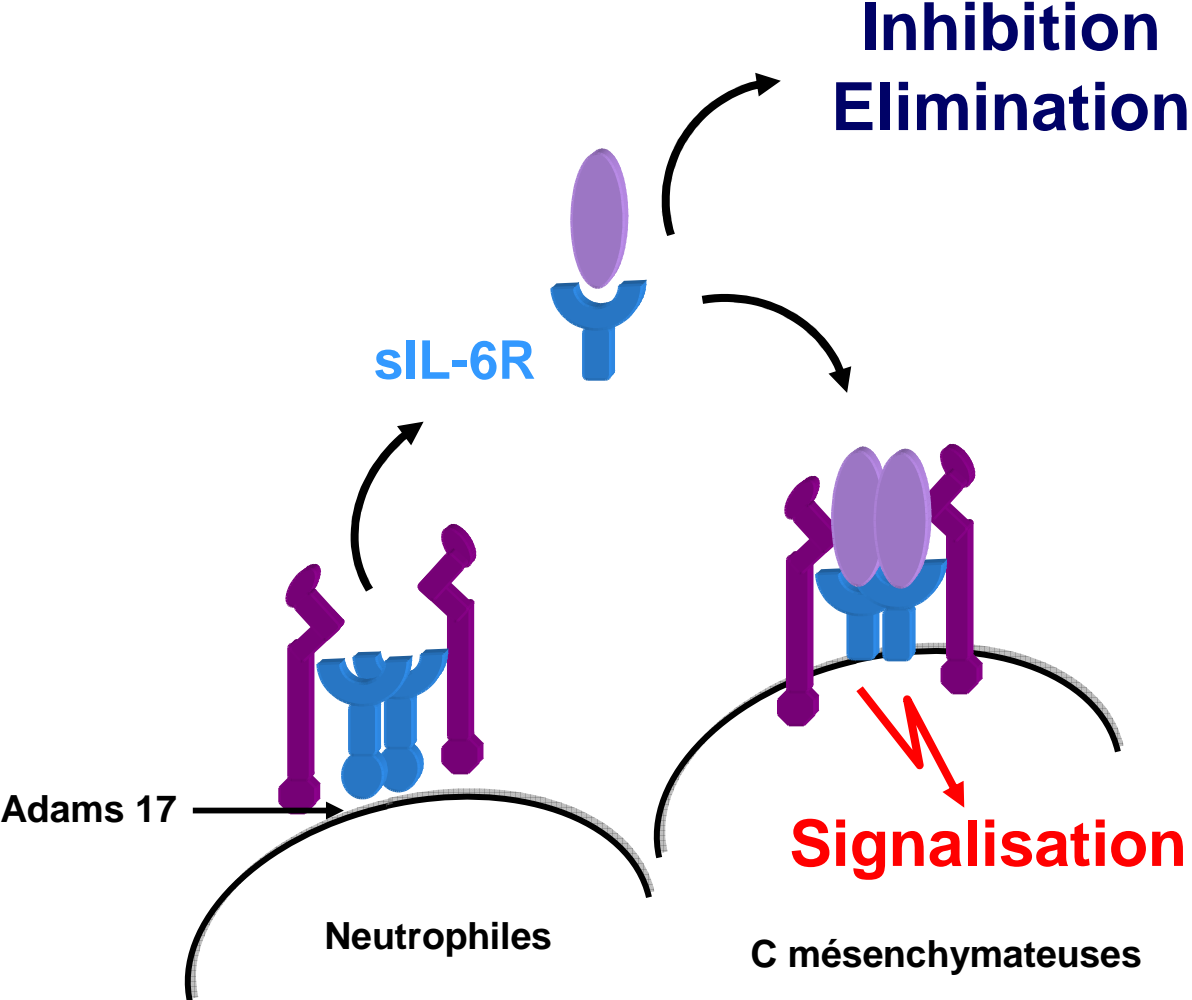
Anakinra
Kineret

Modulation de l'action de l'IL-6 au niveau de ses récepteurs

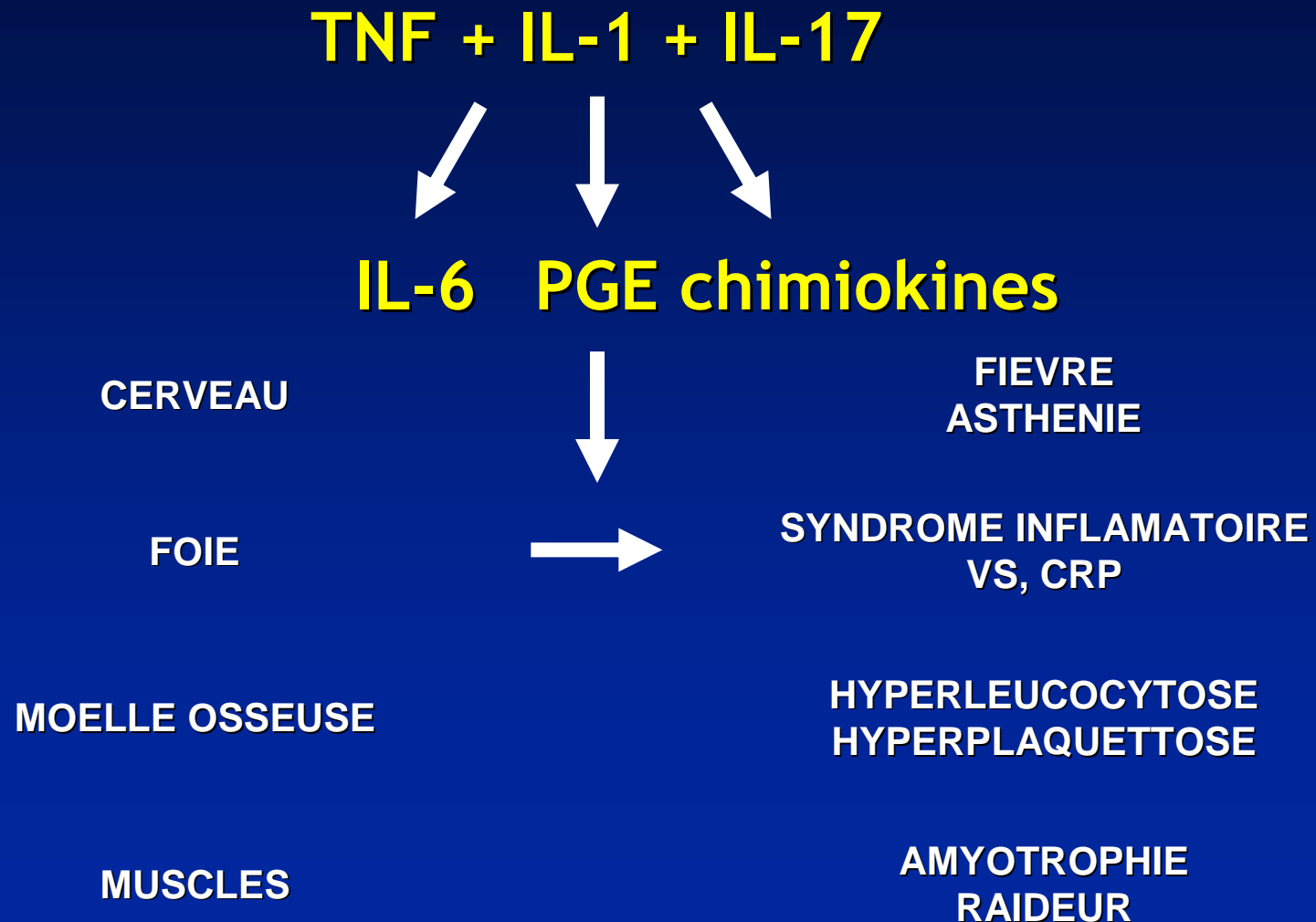
A. Signalisation classique Hépatocytes



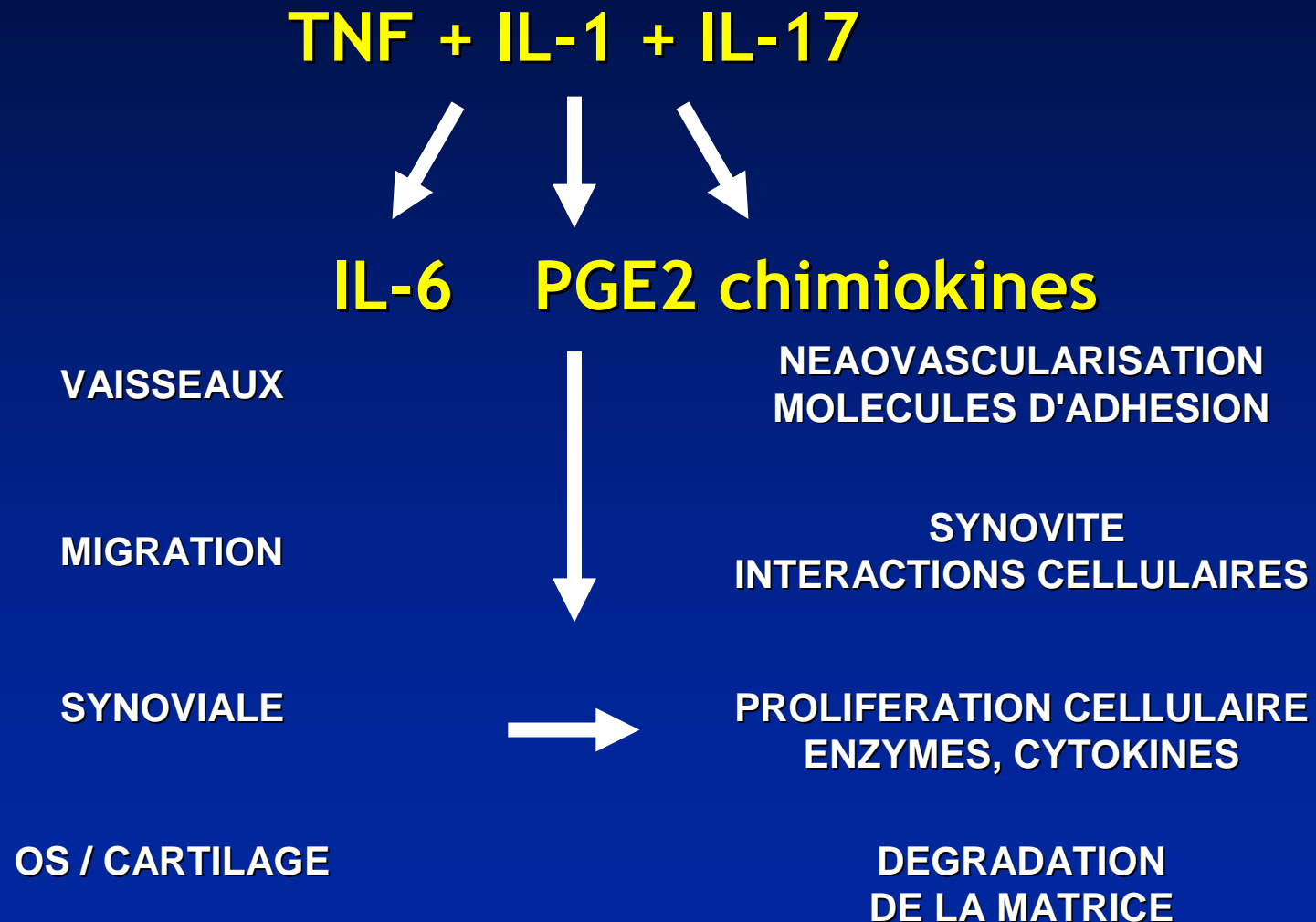
B. Trans-signalisation Synoviocytes



Cytokines et manifestations systémiques



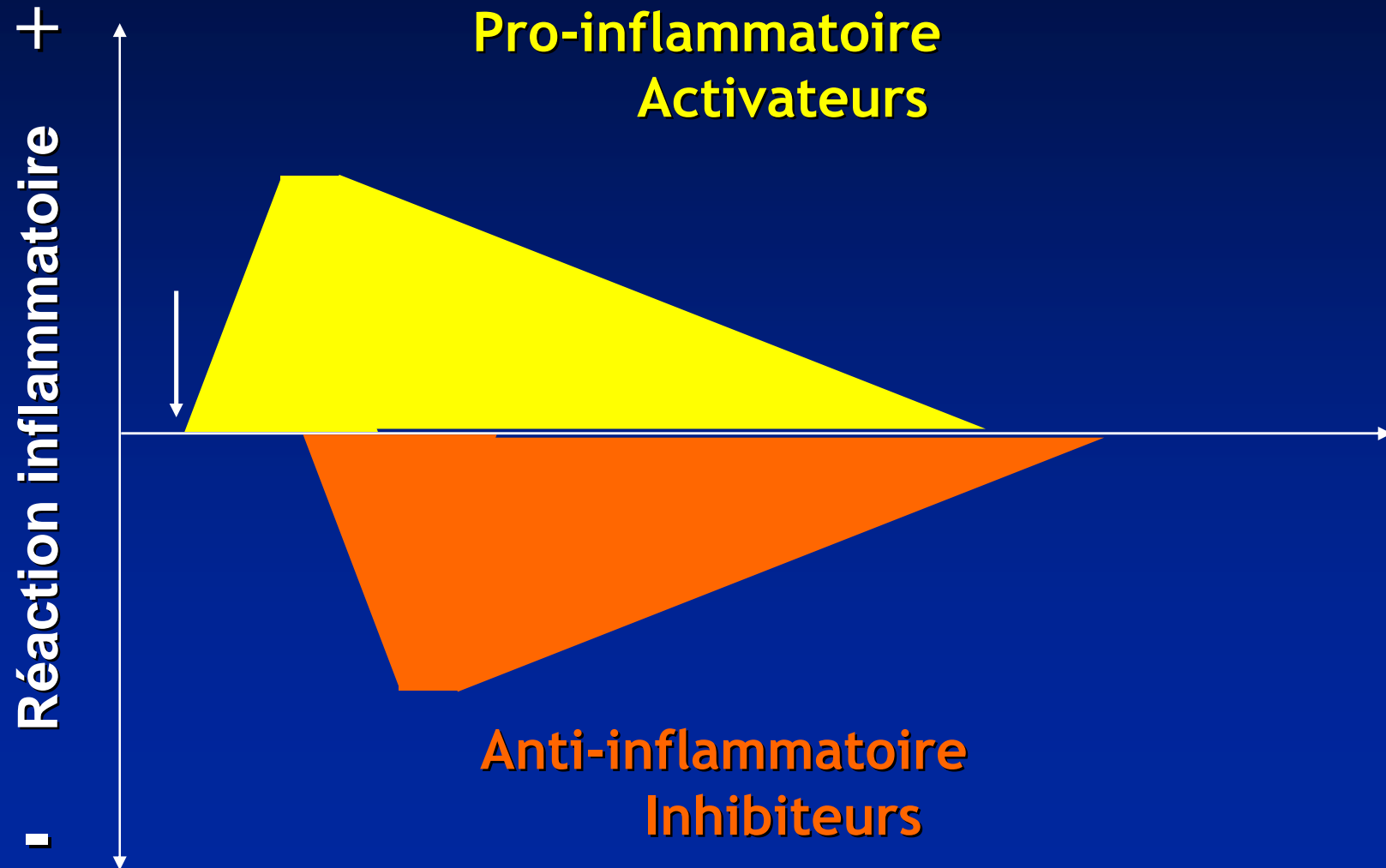
Cytokines et manifestations locales



Conséquences de la sécrétion de cytokines

- Situation normale, activation aigue transitoire :
- Réponse inflammatoire protectrice
- Lutte anti-infectieuse
- Effet anti-inflammatoire des protéines de l'inflammation
- Induction d'inhibiteurs (IL-1RA, sR TNF, IL-1, IL-6)

Cinétique de la réaction inflammatoire normale

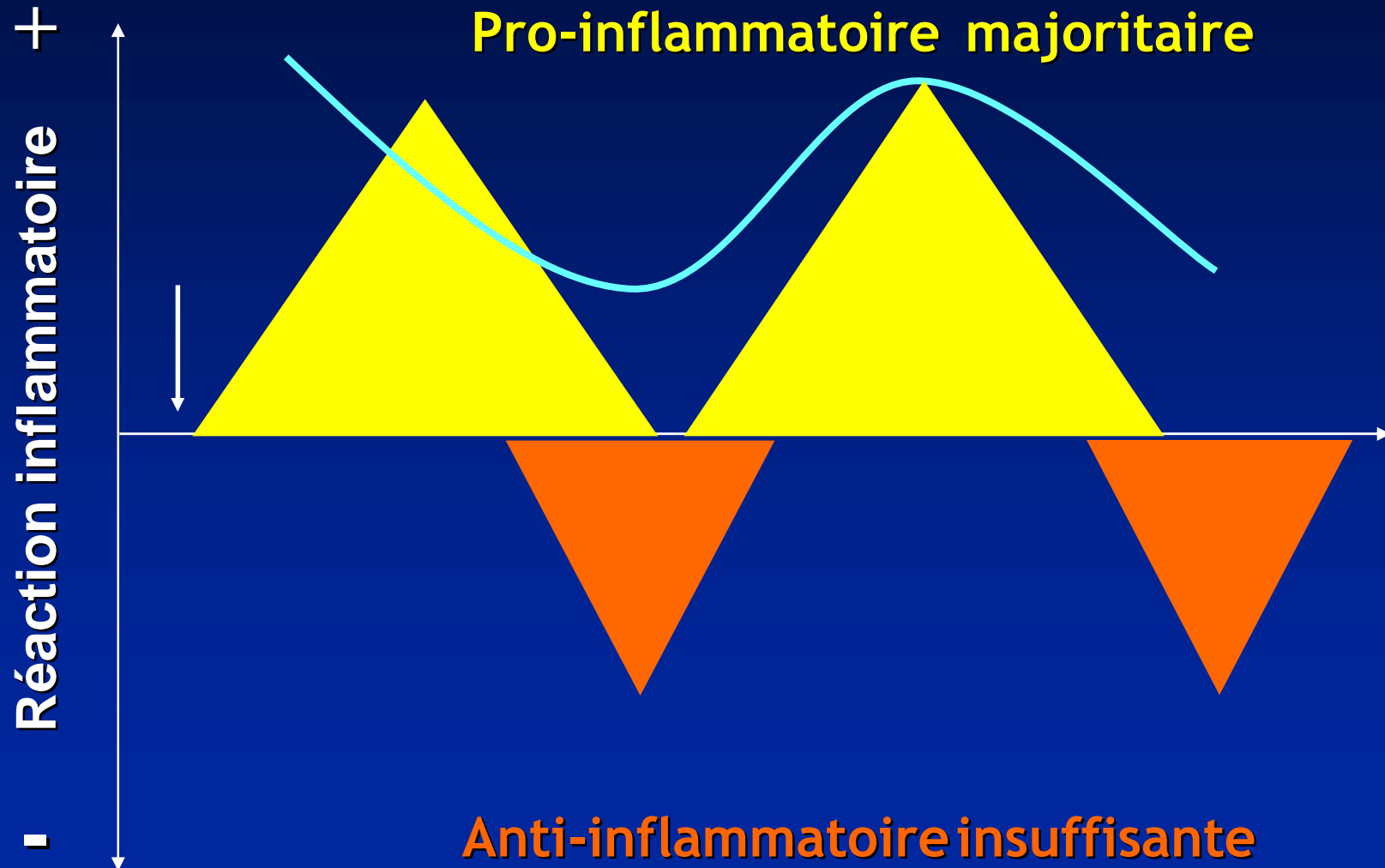


Conséquences de la sécrétion de cytokines

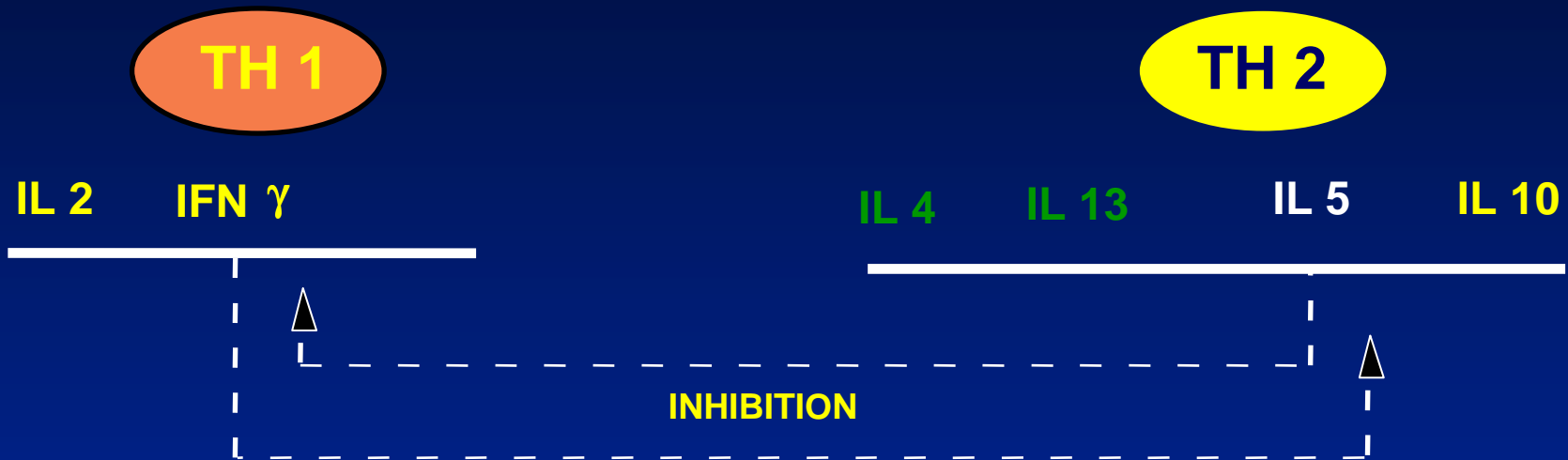
- **Situation normale, activation aigue transitoire :**
- Réponse inflammatoire protectrice
- Lutte anti-infectieuse
- Effet anti-inflammatoire des protéines de l'inflammation
- Induction d'inhibiteurs (sR TNF, IL-1, IL-6)

- **Situation anormale, chronique, prolongée :**
- Conséquences de l'inflammation chronique
- Catabolisme osseux avec défaut de réparation
- Risque infectieux accru
- Anémie inflammatoire

Cinétique de la réaction inflammatoire chronique



Equilibre des cytokines et immunité



Immunité cellulaire

Activation de cytotoxicité

Activation des monocytes

Induction des cytokines
proinflammatoires

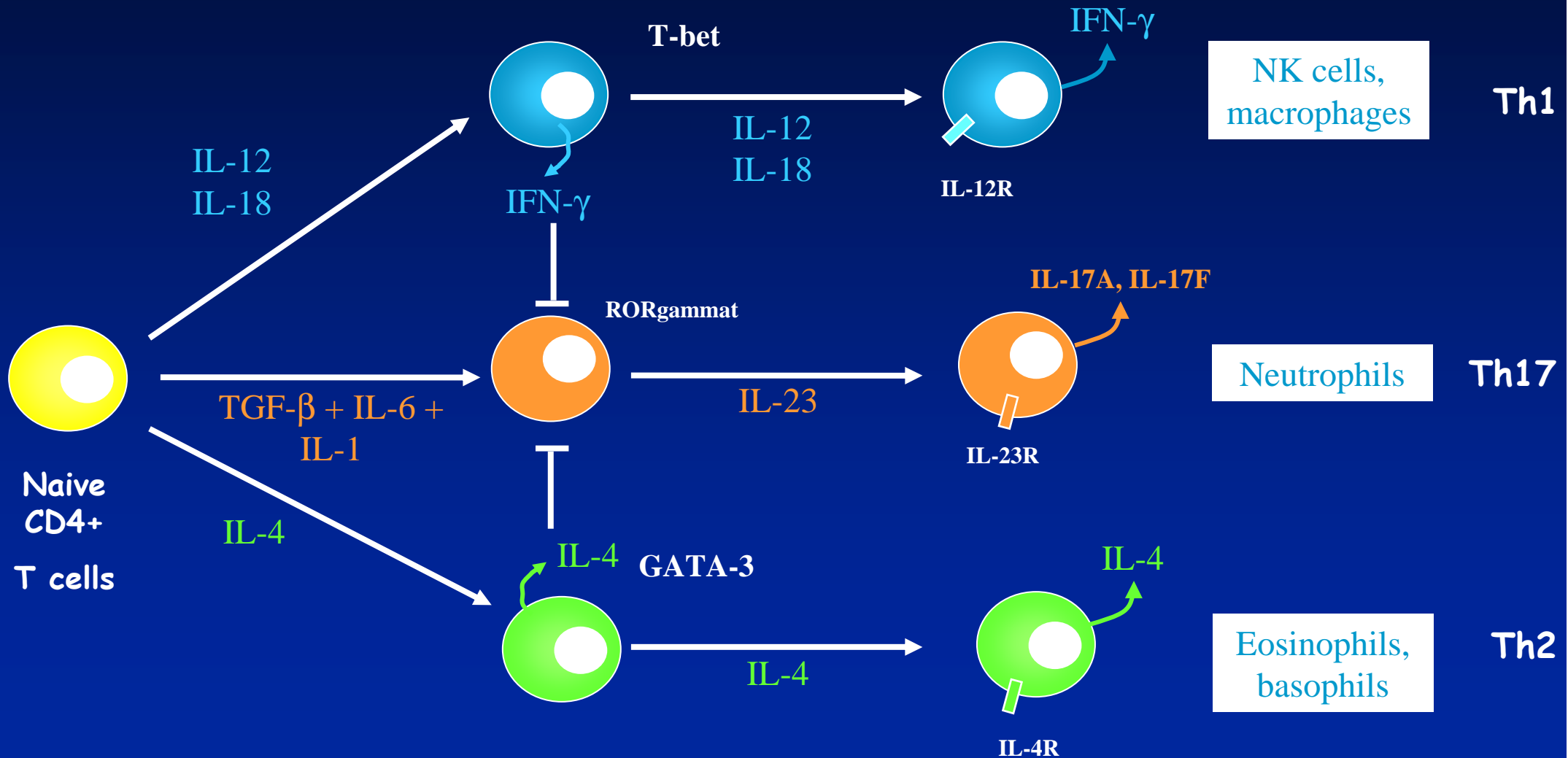
Immunité humorale (IgE, IgG)

Activation des éosinophiles

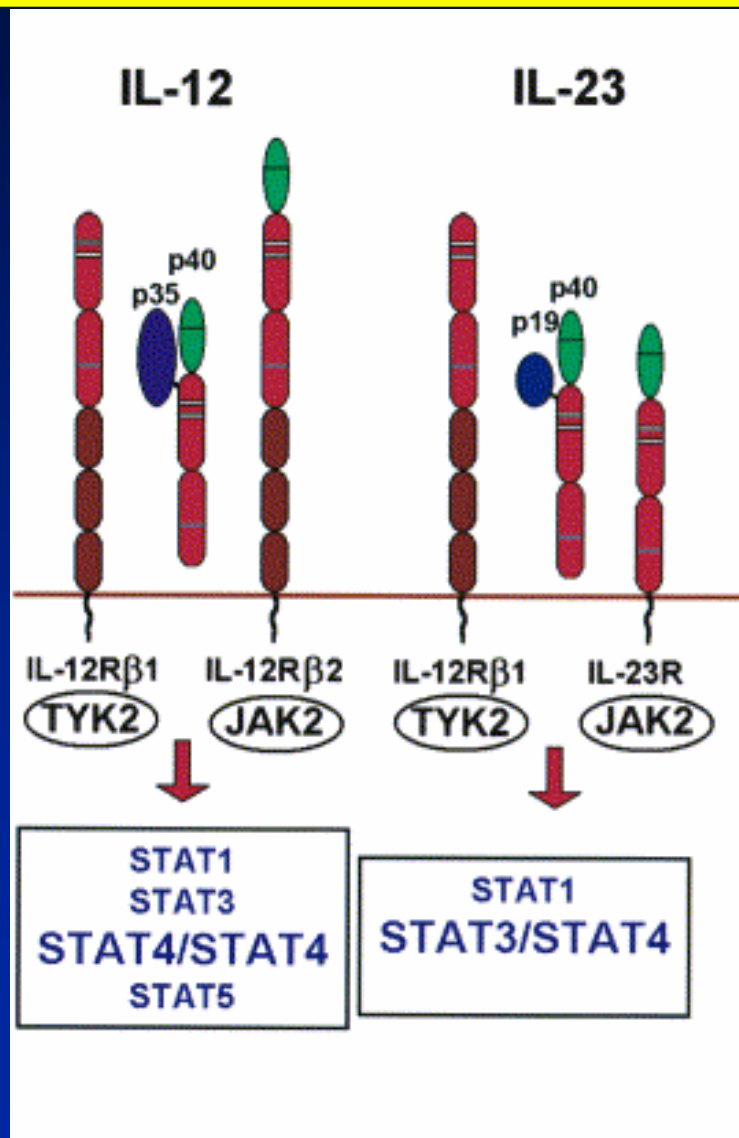
Déactivation des monocytes

Induction des cytokines
anti-inflammatoires

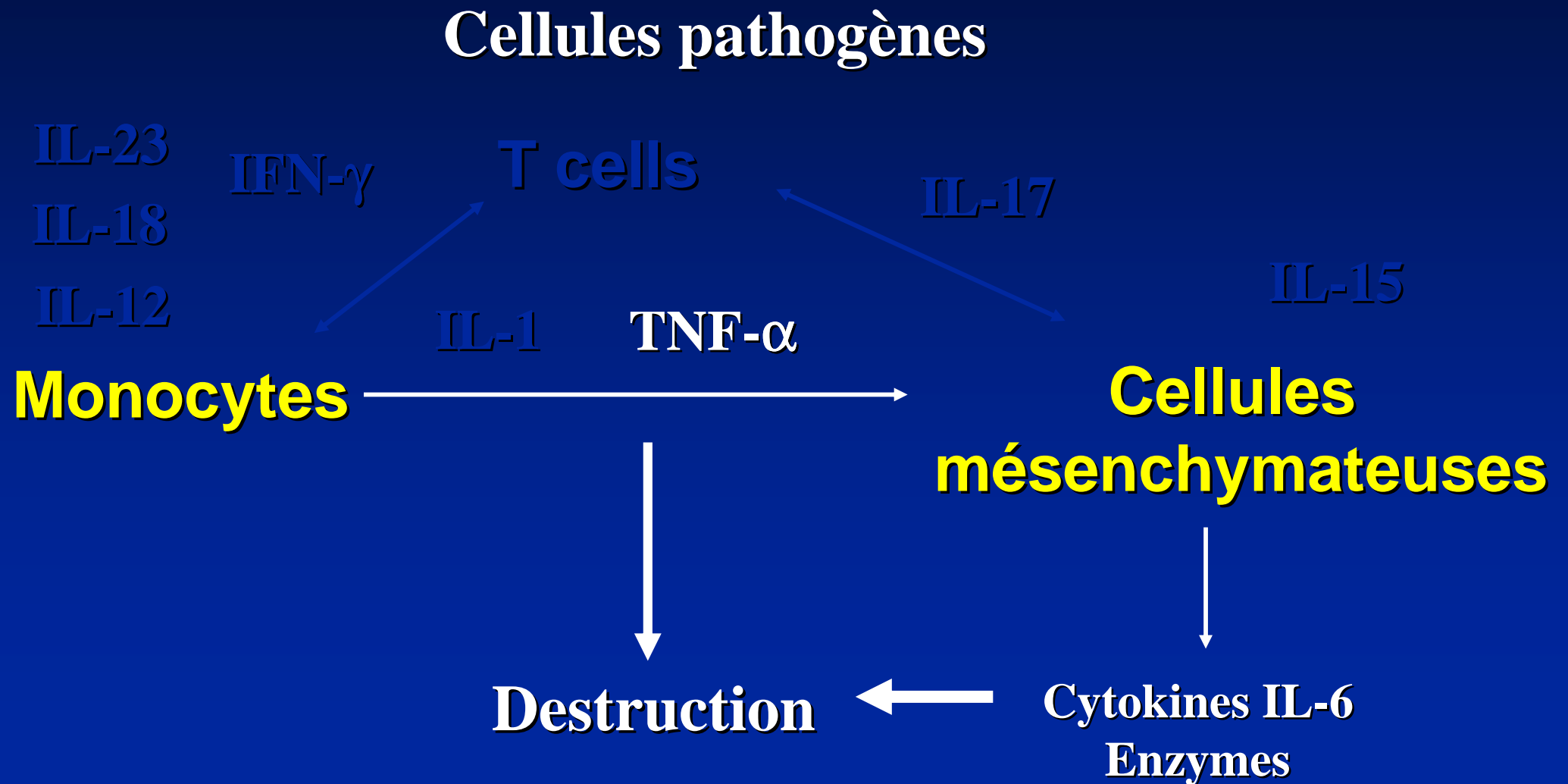
Th17 a new Th subset



IL-23 and IL-12 as family members

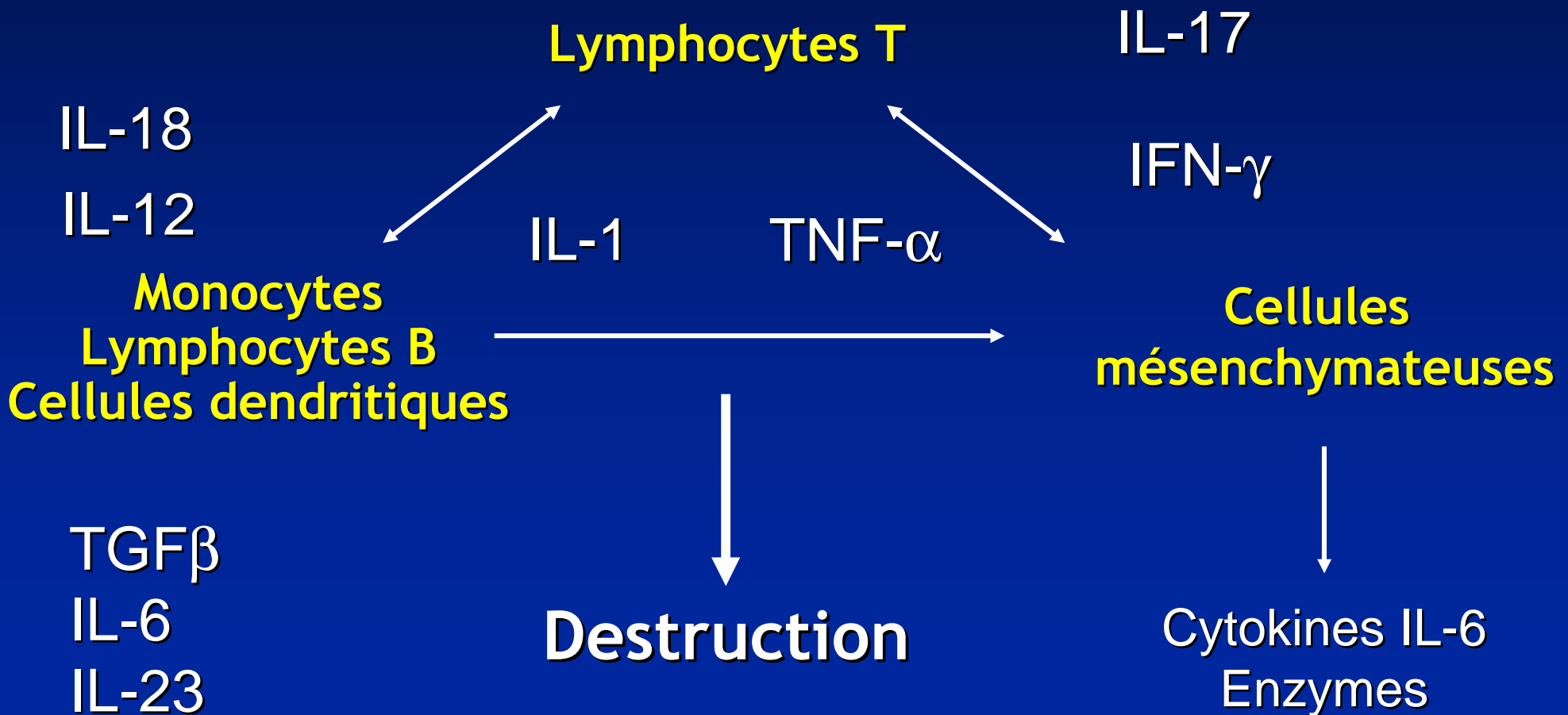


Interactions cellulaires et maladies inflammatoires avec destruction

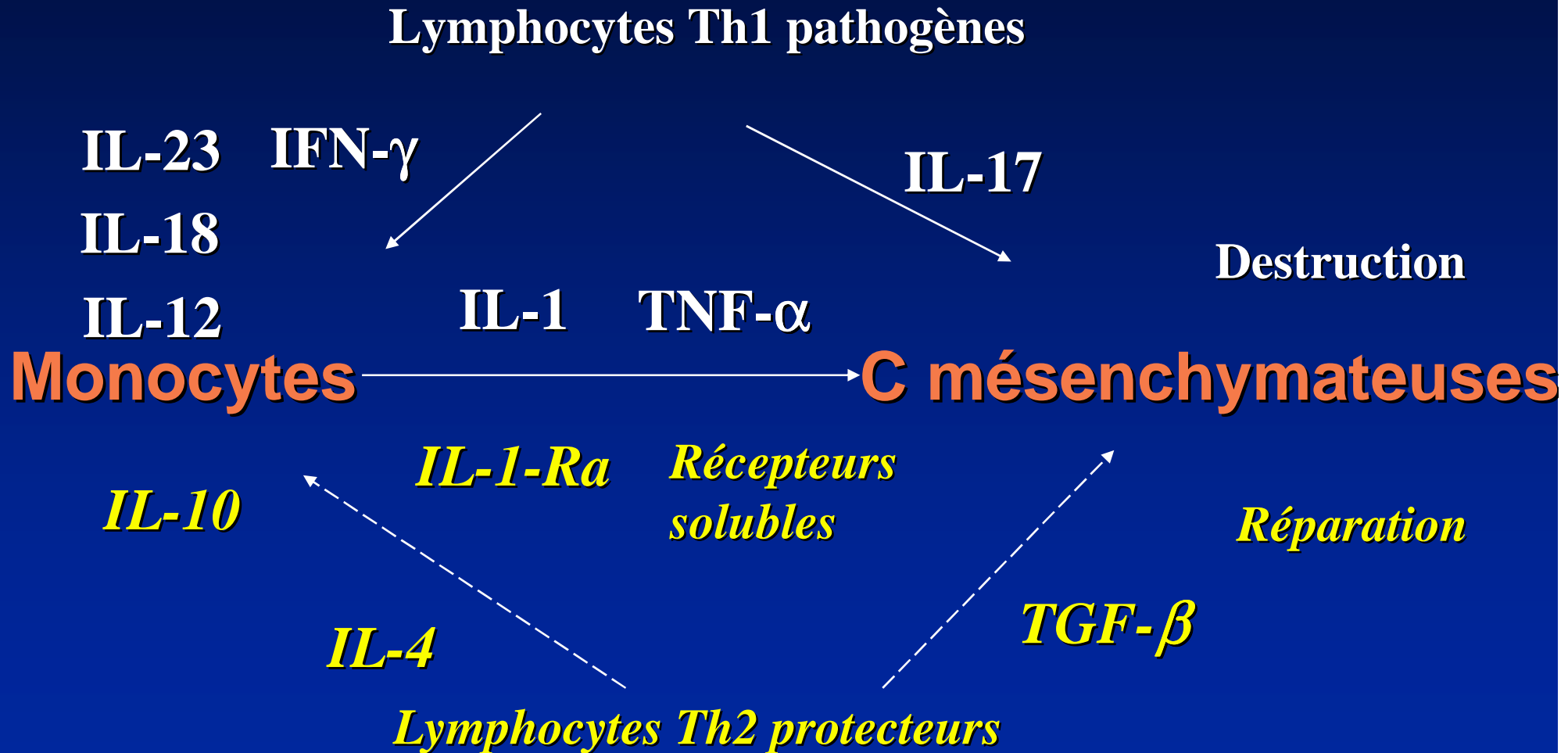


Interactions cellulaires et maladies inflammatoires

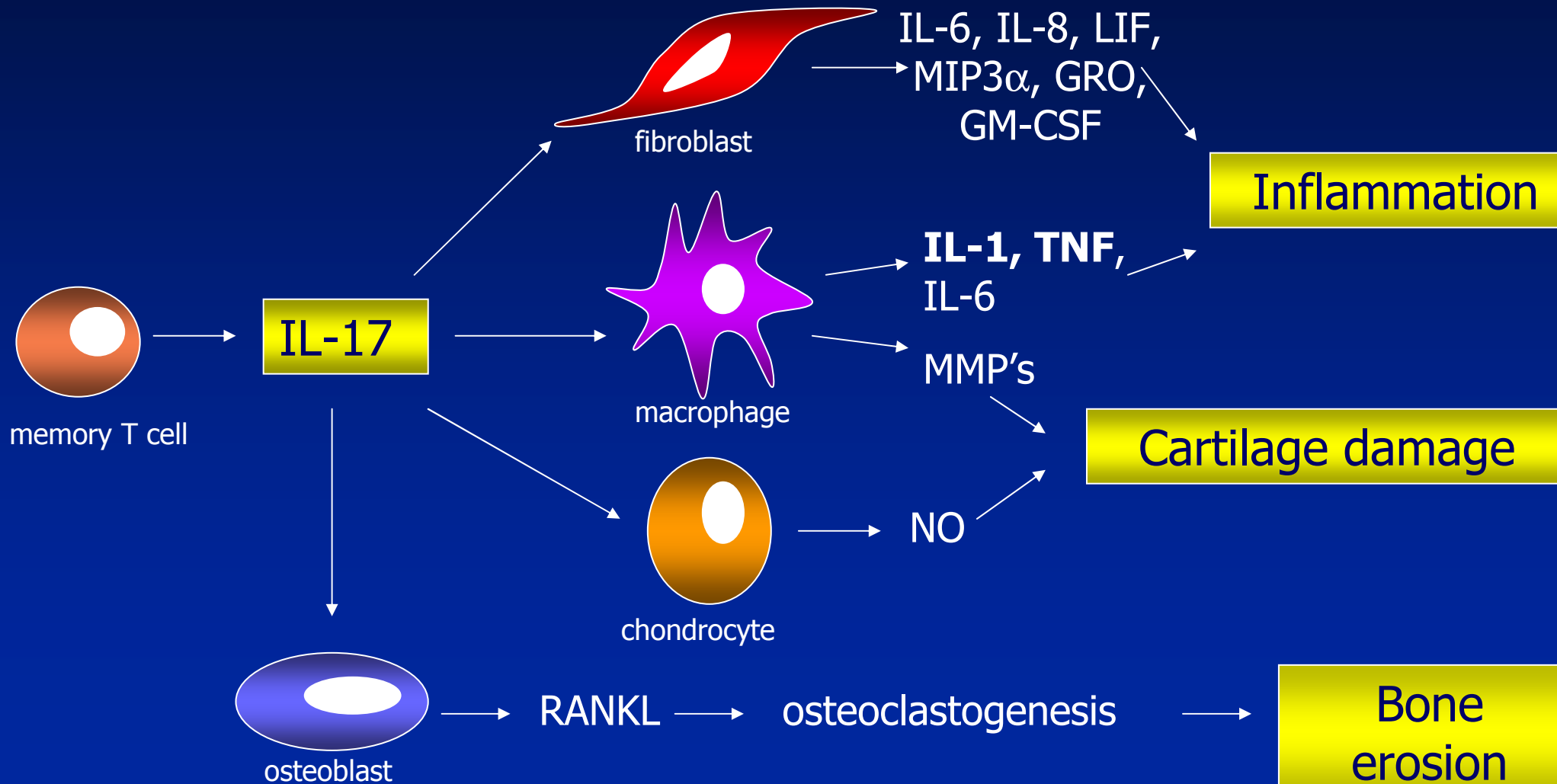
Cellules pathogènes



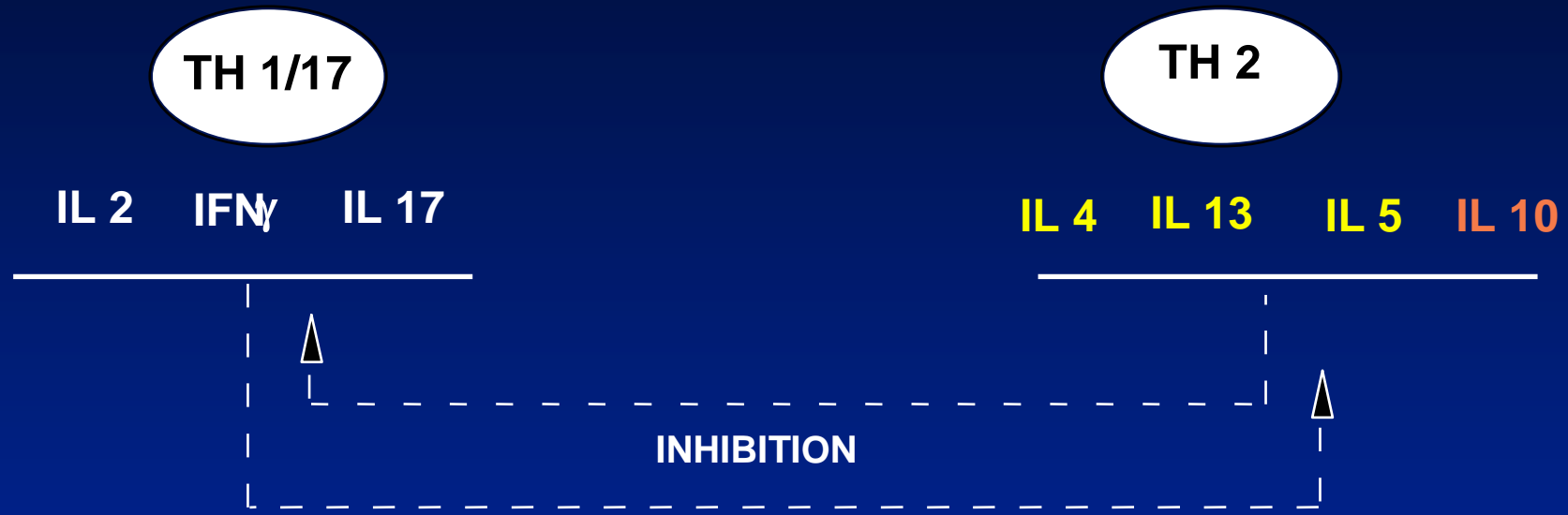
Interactions cellulaires et régulation



Effects of IL-17 on joint targets



Cytokines T et maladies



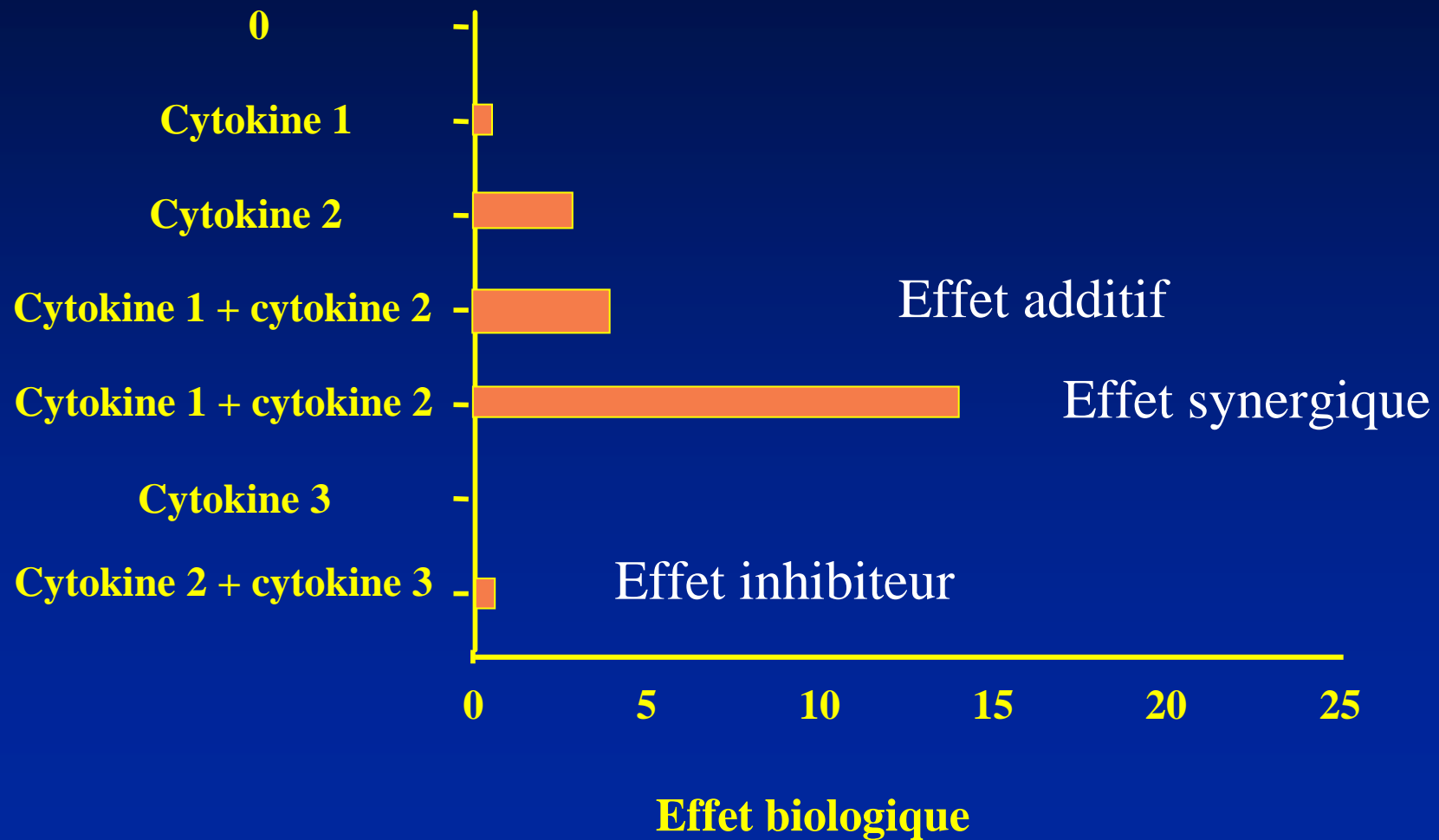
Arthrite de Lyme
Tuberculose
Lèpre

Polyarthrite rhumatoïde
Sclérose en plaques
Crohn
Psoriasis
Endocrinopathies auto-immunes

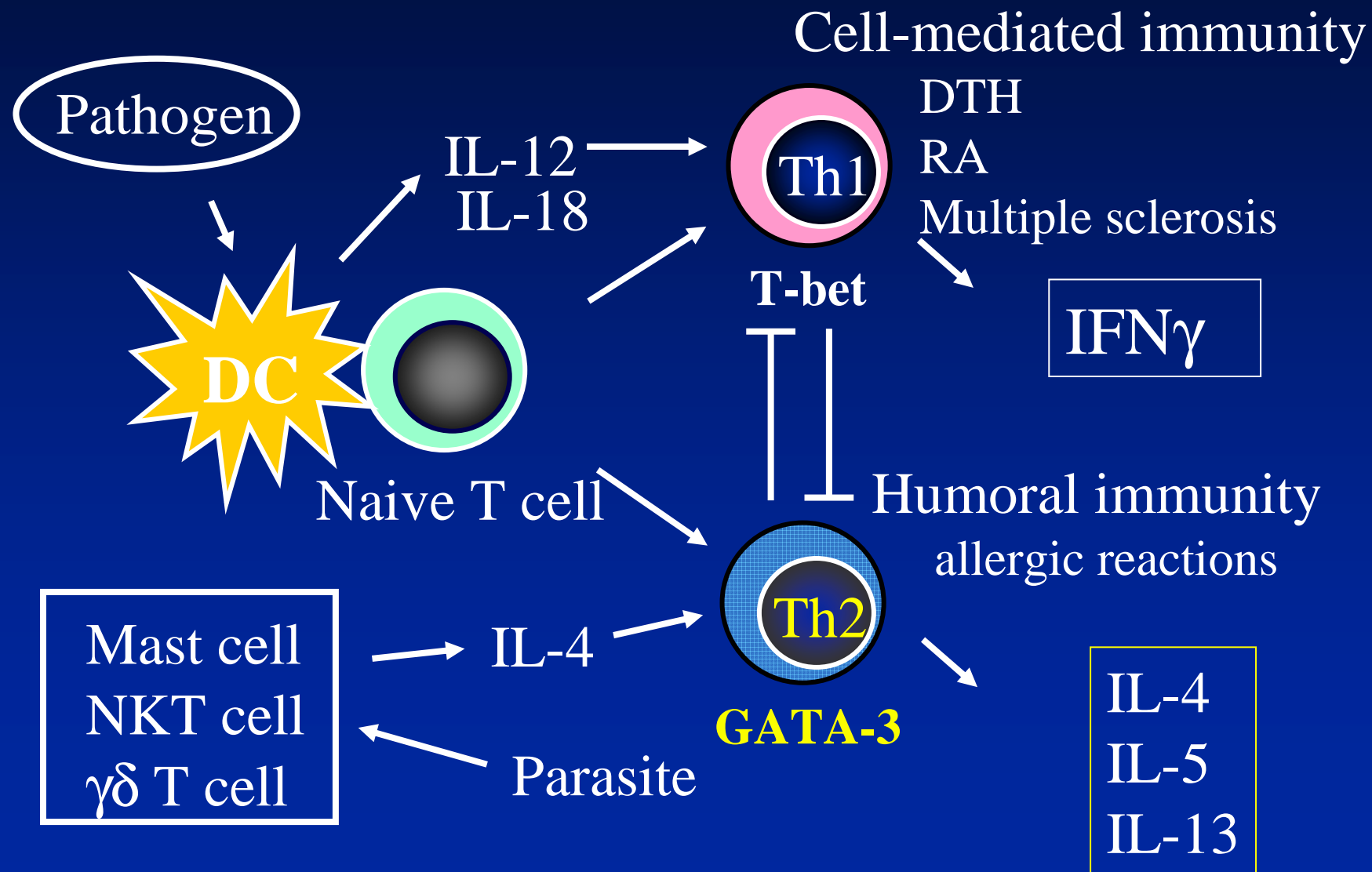
Maladies allergiques
Asthme
Sclérodermie

Lupus
Infection VIH
Grossesse

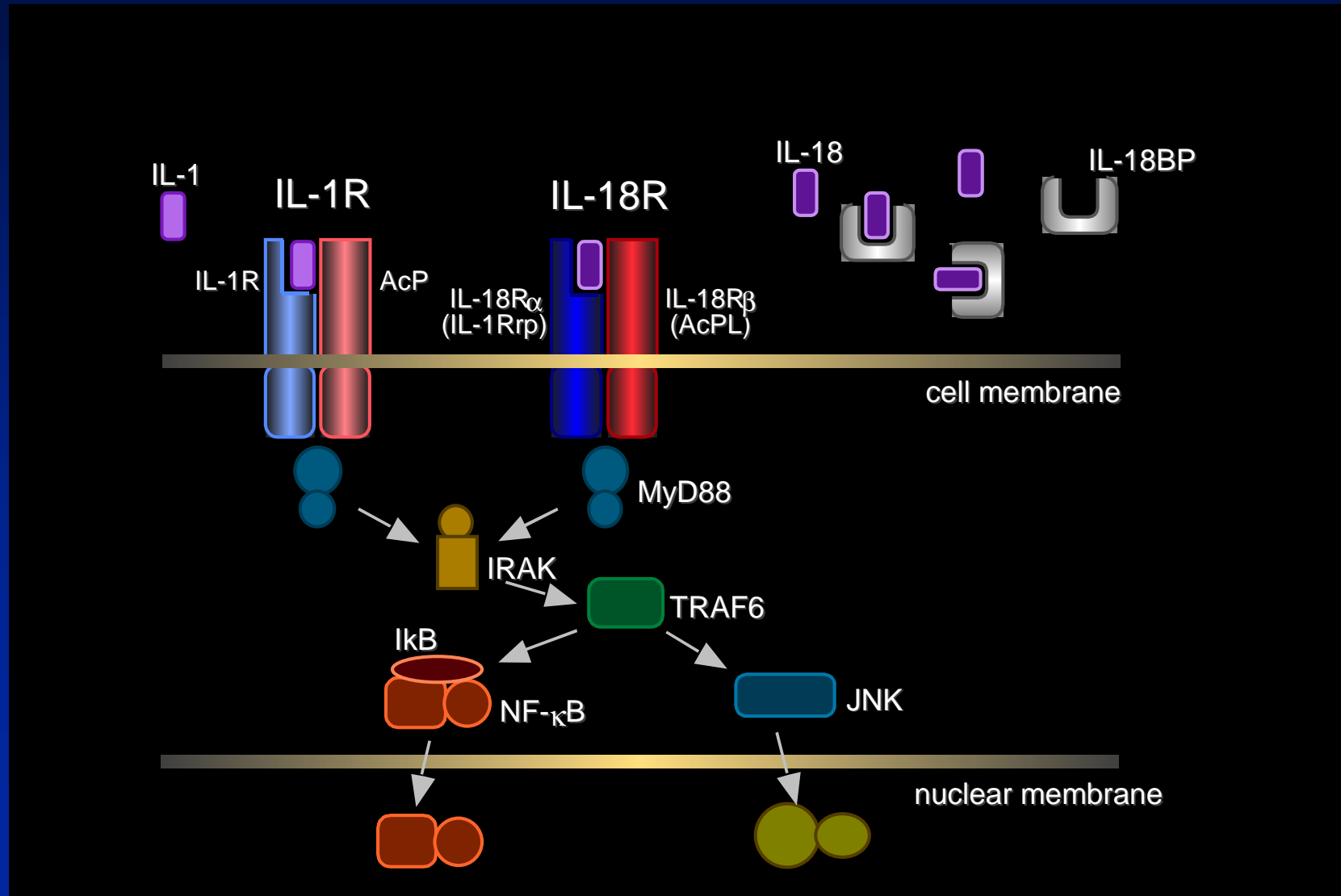
Effets d'interactions entre cytokines



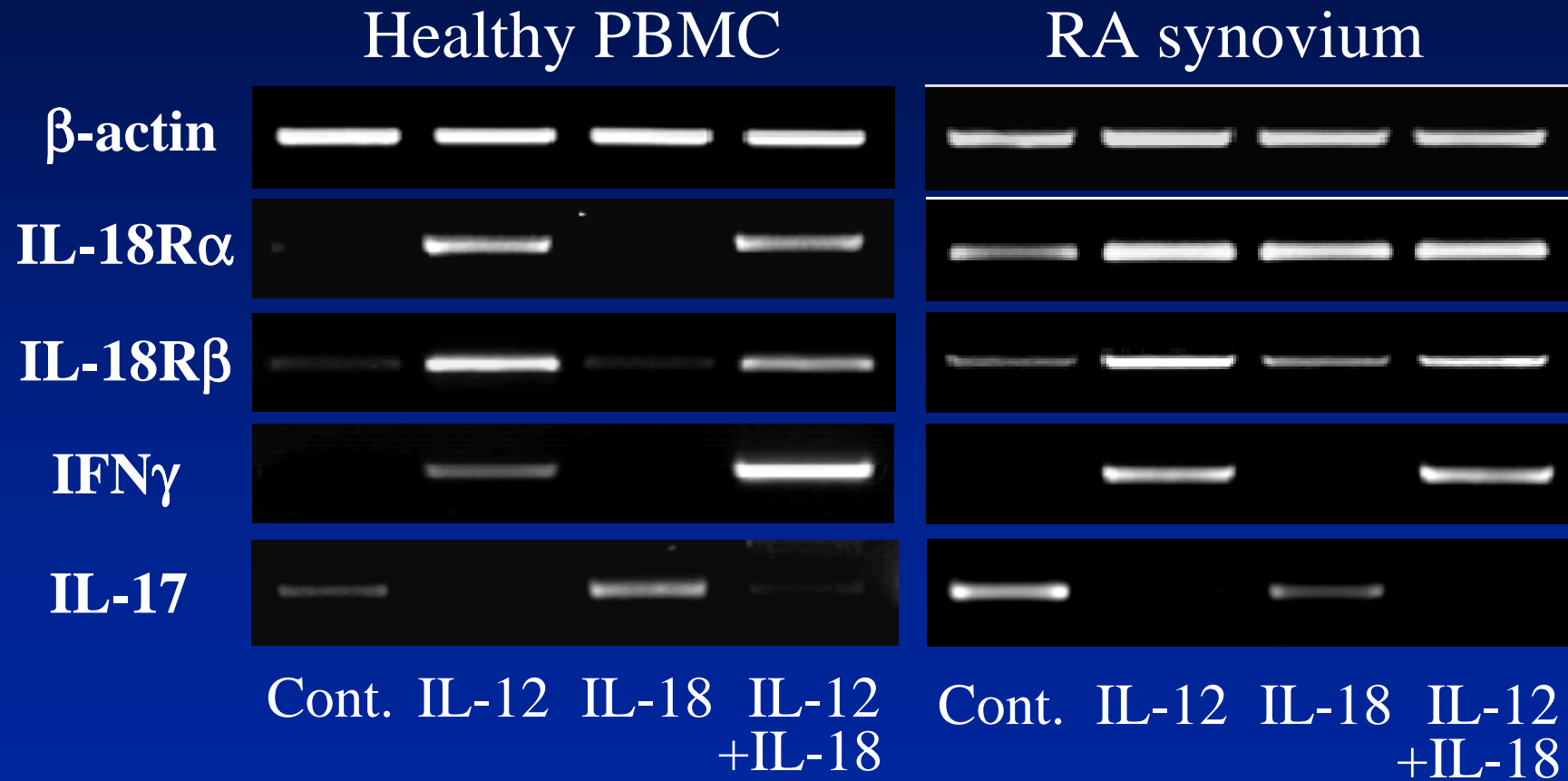
T cell contribution to immune response



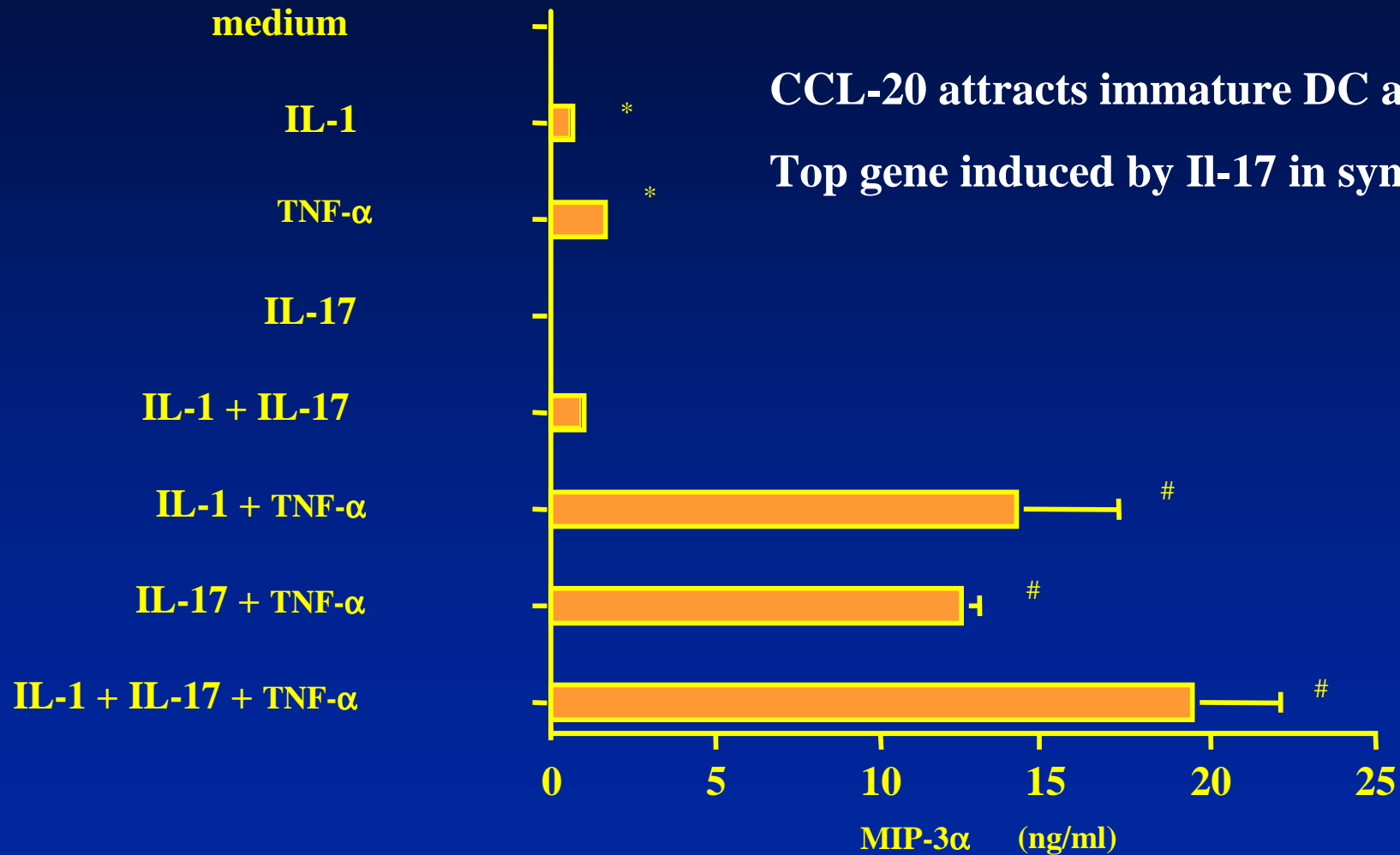
IL-18 signaling and its regulation



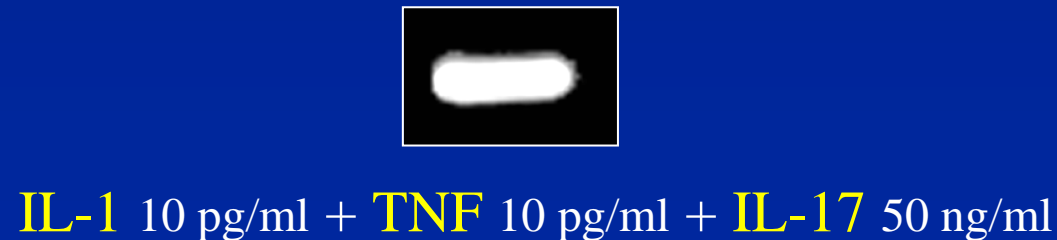
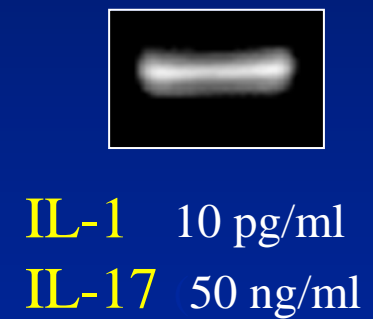
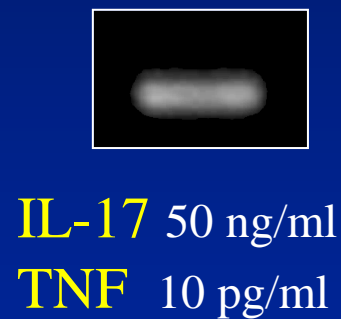
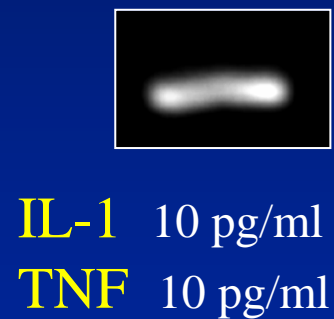
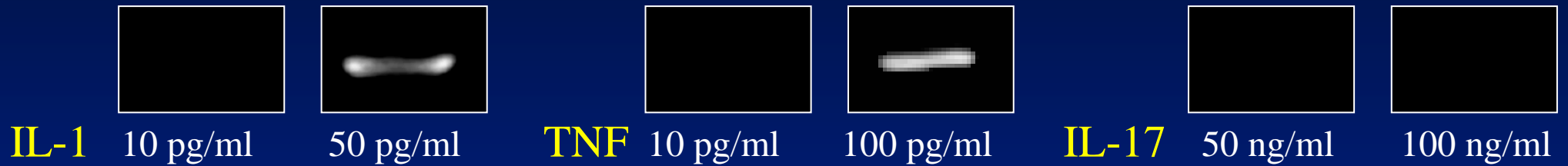
Up-regulation of IL-18 receptor α and β chain expression by IL-12

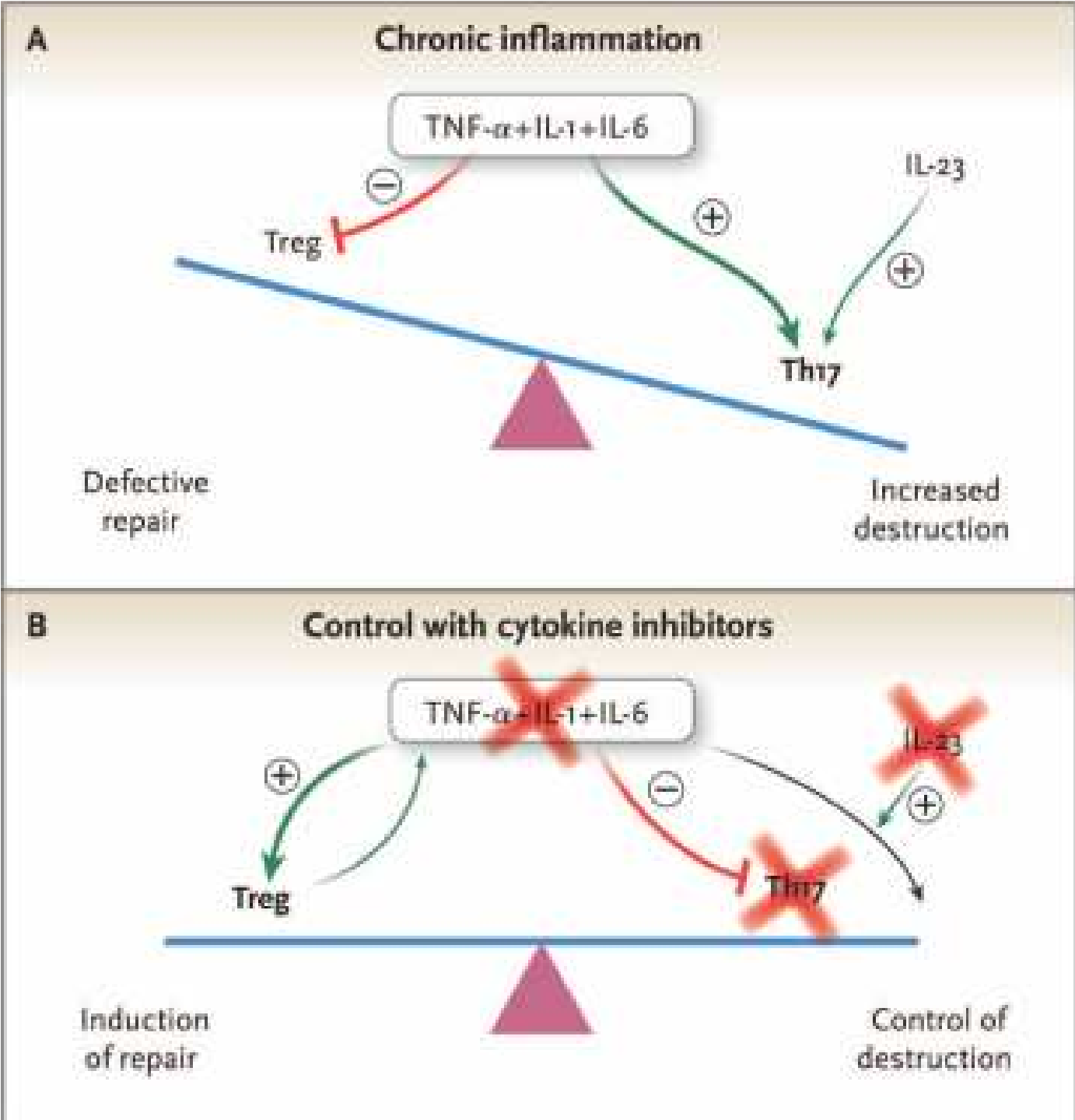


Synergistic effect of IL-1, TNF and IL-17 on MIP3-alpha/CCL20 production by RA synoviocytes



Effects of pro-inflammatory cytokines on *c-fos* mRNA transcription in osteoblast-like cells





Interactions between pro- and anti-inflammatory cytokines

