

Chapitre 4 : Chémokines

1- Généralité

Les chémokines sont des cytokines dont le rôle principal est l'activation cellulaire et la stimulation de la migration des leucocytes. C'est en interagissant avec des récepteurs, exprimés à la surface cellulaire et couplés aux protéines G (GPCRs), qu'elles assurent leurs diverses fonctions. Elles sont en effet impliquées dans la régulation de nombreux processus biologiques tels que l'apoptose, la prolifération, l'angiogenèse, l'hématopoïèse ou l'organogenèse. Elles maintiennent l'homéostasie du compartiment lymphocytaire et coordonnent le fonctionnement du système immunitaire. Par ailleurs, les chémokines et leurs récepteurs constituent des cibles idéales pour certains virus. Il est intéressant de constater que de nombreux cancers sont caractérisés par un dérèglement de leur expression ou de leur activité.

2- Structure et Classification des chimiokines

2-1- selon les familles

Les chimiokines sont de petites protéines de 60 à 100 acides aminés. On en recense actuellement une cinquantaine qui se classe en quatre grandes catégories, en fonction de l'écartement des acides aminés cystéines situés dans la partie amino-terminale de la molécule.

Selon le nombre d'acides aminés présents entre les deux premières cystéines (situées dans la partie N-terminale), les chémokines sont classées en quatre familles

Ces familles sont appelées **CXC**, **CC**, **C** et **CX3C**. Chacune d'elles attire des leucocytes bien spécifiques :

1. Les CXC chimiokines ou CXC ligands (CXCL)

Les CXC (aussi appelées chimiokines α) sont impliquées dans l'inflammation aiguë et attirent les neutrophiles, les lymphocytes T et B et les cellules tueuses.

Ce groupe comporte 16 membres répartis dans deux sous-groupes selon la présence ou non d'un motif ELR (Glutamine-Leucine-Arginine) adjacent aux CXC définitives. La majorité des gènes CXCL se retrouve dans un cluster sur le chromosome 4, à l'exception de CXCL12, CXCL14 et CXCL16 codés par le chromosome 10.

a- Les CXC chimiokines ELR+

Les chimiokines contenant le motif ELR sont au nombre de 8 : CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8 et CXCL15. Ces chimiokines attirent préférentiellement les polynucléaires neutrophiles. Elles sont produites par différentes cellules en réponse à des

stimuli cytokiniques pro-inflammatoires (l'IL-1 et le TNF- α). Le rôle de ces chimiokines est de promouvoir l'adhésion des neutrophiles aux cellules épithéliales et la migration à travers l'endothélium. Ces chimiokines ont aussi un rôle angiogénique puisqu'elles sont chemoattractantes pour les cellules endothéliales

b- Les CXC chimiokines ELR-

Ce sous-groupe est composé de CXCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL12, CXCL13, CXCL14 et CXCL16. Ces chimiokines attirent préférentiellement les Lc et les monocytes avec une faible action sur les neutrophiles.

2. Les CC chimiokines ou CCL

Les CC (chimiokines β) interviennent dans l'inflammation chronique et attirent les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T ainsi que les basophiles et les éosinophiles.

Ce groupe comporte 28 membres. Le locus de la plupart de ces CC-chimiokines se situe sur le chromosome 17, à l'exception de CCL19 qui se trouve sur le chromosome 9 et des CCL24 et CCL26 qui sont sur le chromosome 7. Les premières cibles de ces chimiokines sont les cellules mononuclées. Ces chimiokines sont impliquées à la fois dans les processus d'homéostasie et d'inflammation. Les CC-chimiokines pro-inflammatoires, impliquées dans l'allergie, sont généralement inductibles, et celles engagées dans l'homéostasie sont exprimées constitutivement.

3. Les C chimiokines ou CL

Les C (chimiokines γ) ne comportent que deux chimiokines, XCL1 et XCL2, qui attirent les lymphocytes T

Cette famille comprend 2 membres, XCL1 et XCL2. XCL1 est capable d'induire la chimiotaxie de Lc CD4+ et CD8+, ainsi que des cellules NK. Elle ne présente pas de propriétés chimiotactiques vis-à-vis des monocytes ou des neutrophiles. En plus de sa fonction chimiotactique sur ces populations, XCL1 peut induire un effet suppressif et cytotoxique contre des tumeurs ou des cellules T effectrices. **Les chromosome**

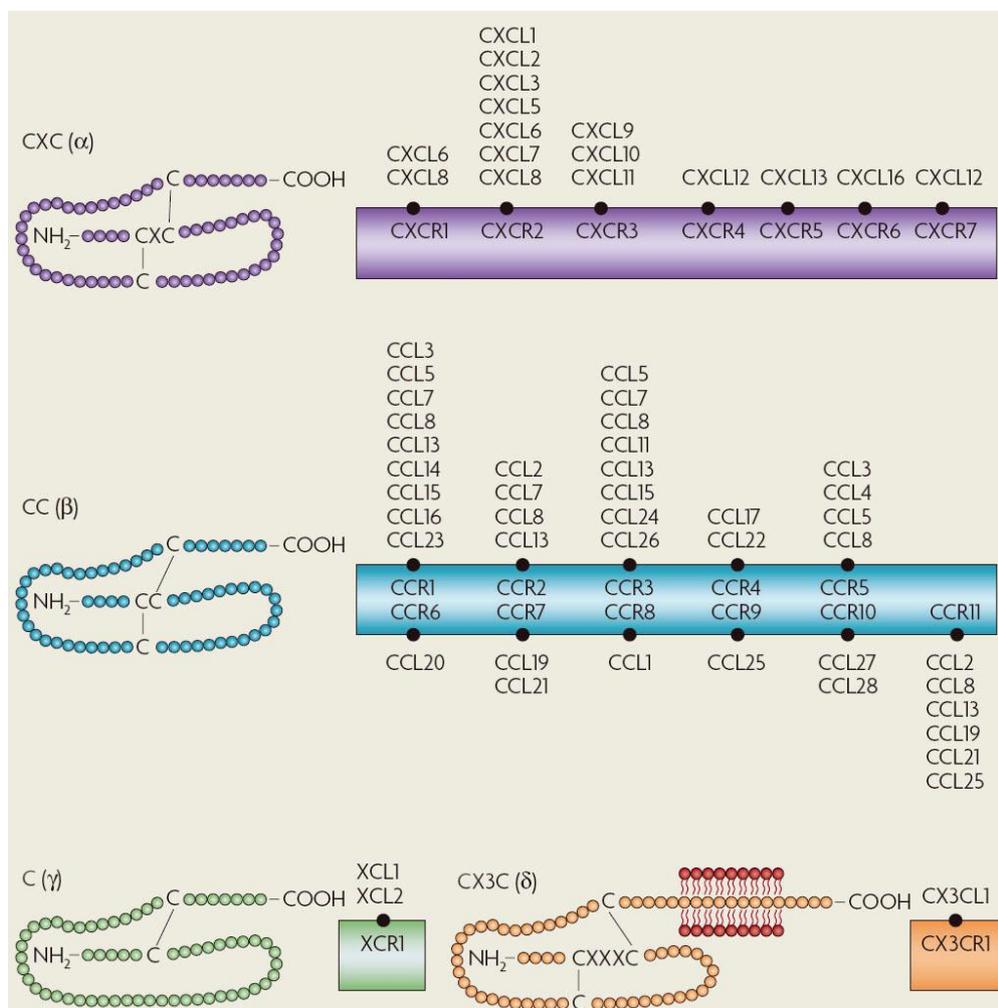
4. Les CX3C chimiokines ou CX3CL

-enfin la famille CX3C qui ne possède qu'un seul ligand (CX3C1 ou fractalkine) chemoattractante pour les lymphocytes T.

Ces chimiokines exercent leurs effets biologiques par l'intermédiaire de récepteurs membranaires que l'on dit couplées aux protéines G, comme c'est le cas pour la majorité des

neuropeptides et neurotransmetteurs impliqués dans la transmission nerveuse. Une particularité de ce système chimiokinergique repose sur le fait qu'il existe une redondance importante entre les chimiokines et leurs récepteurs. Ainsi, une chimiokine peut se lier à plusieurs récepteurs et un récepteur peut lier plusieurs chimiokines de la même famille.

Aujourd'hui plus de 50 chimiokines et une vingtaine de récepteurs ont été identifiés comme l'indique la figure. Cette redondance a sans doute une explication physiologique puisqu'elle permet d'augmenter les effets d'une chimiokine donnée et en cas de perte d'activité, comme dans le cas des souris dont le gène est délété (on parle de souris knock-out), une autre chimiokine peut prendre le relais et exercer ses effets. C'est aussi la raison pour laquelle il est souvent difficile de mettre en évidence un phénotype particulier chez ces souris transgéniques.



2-2- selon l'activité biologique

Les chémokines peuvent également être classées au niveau fonctionnel. Ainsi, il existe deux types de chémokines : les **chémokines pro-inflammatoires** et les **chémokines constitutives**

a- **Les chémokines constitutives (ou « homéostatiques »)** sont produites dans les organes lymphoïdes et dans certains organes non-lymphoïdes tels que la peau et les muqueuses. Elles régulent le trafic lymphocytaire et la localisation des lymphocytes au sein de ces organes pendant la lymphopoïèse mais également pour maintenir l'immunosurveillance ; SDF-1, BCA-1, ELC et SLC en sont des exemples. Certaines de ces chémokines semblent également être indispensables pour la formation de ces organes

- CCR7/SLC et ELC
- CXCR5/ BCA 1
- CXCR4/ SDF 1

b- **Les chémokines pro-inflammatoires (ou « inductibles »)** sont produites au niveau de sites d'inflammation par des cellules de tissus ou des leucocytes infiltrés, activés par des cytokines pro-inflammatoires ou après contact avec un agent pathogène. Le LPS, l'IL-1 β et le TNF α (tumor necrosis factor) font partie des molécules capables d'induire l'expression de chémokines pro-inflammatoires. Ces dernières recrutent les différents types cellulaires impliqués dans une réaction immunitaire.

- CXCR2 / IL-8 et Gro
- CCR5 / MIP1
- CCR2 / MCP1
- CCR3 / Eotaxine et RANTES
- CX3CR1 / fraktalkine

c- **Les chimiokines à fonction duale**

Cependant, la distinction entre chémokines pro-inflammatoires et chémokines constitutives n'est pas absolue, certaines chémokines appartenant aux deux familles.

- CXCR3 / Mig et TAC et IP-10

3. Les récepteurs à chémokines

3-1 Caractéristique :

Les chémokines exercent leur activité en interagissant avec des récepteurs exprimés à la surface des cellules. La nomenclature des récepteurs à chémokines est basée sur le groupe de chémokines auquel son ligand appartient.

Ces récepteurs présentent tous une structure tertiaire semblable : il s'agit de récepteurs transmembranaires à sept hélices α , comprenant une extrémité amino-terminale extracellulaire, trois boucles extracellulaires, trois boucles intracellulaires et une extrémité carboxyterminale

intracellulaire. Ces récepteurs sont couplés à une protéine G et font donc partie de la superfamille des GPCR (G Protein Coupled Receptor)

Chaque famille de récepteurs interagit spécifiquement avec une famille de chimiokines donnée :

- Les CCR liant les chimiokines CC : 11 récepteurs (CCR1 à CCR11)
- Les CXCR liant les chimiokines CXC : 5 récepteurs (CXCR1 à CXCR5)
- Les CX3CR liant les chimiokines CX3C : 1 seul récepteur (CX3CR1)
- Les XCR liant les chimiokines XC : 1 seul récepteur (XCR1)

DONC

- le même récepteur peut interagir avec plusieurs chimiokines

(ex : CCR1 peut fixer RANTES et MIP1- α): redondance des chimiokines.

- Plusieurs récepteurs peuvent se lier à une même chimiokine (ex: RANTES se lie à CCR1, CCR3 et CCR5): pléiotropie des chimiokines

3.2. Spécificité des couples chémokines-récepteurs

Les couples chémokines-récepteurs varient fortement en termes de sélectivité.

- Certaines chémokines se lient à un seul récepteur, et vice versa, comme CXCR4 et SDF-1, CXCR5 et BCA-1, CCR6 et MIP-3 α ou encore CCR10 et CTACK
- Certains récepteurs sont par contre capables de se lier à deux ou trois chémokines différentes. C'est notamment le cas de CCR7, qui se lie à SLC et ELC, ou de CXCR3, qui se lie à IP-10 à MIG et à I-TAC
- Beaucoup d'autres récepteurs sont moins sélectifs. CCR3 se lie par exemple à eotaxin, eotaxin-2 et 3, MCP-2, 3 et 4, CCL6, leukotactin-1, ESKine et à RANTES. Cette dernière chémokine est quant à elle capable de se lier à CCR1, 2 et 3 avec une relativement grande affinité.

Tableau 1. Nomenclature systématique des chémokines ainsi que leur(s) nom(s) commun(s) et le(s) récepteur(s) au(x)quel(s) elles sont associées — *Nomenclature of chemokines, their common names and their associated receptors* (Tanaka et al., 2005).

	Nom systématique	Nom(s) commun(s)	Récepteur(s)
Chémokines CC	CCL1	I-309	CCR8
	CCL2	MCP-1	CCR2
	CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5
	CCL3L1	LD78 β	CCR1, CCR5
	CCL4	MIP-1 β	CCR5
	CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
	CCL6	Inconnu	CCR1, CCR2, CCR3
	CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3
	CCL8	MCP-2	CCR2, CCR3, CCR5
	CCL9/CCL10	Inconnu	CCR1
	CCL11	Eotaxin	CCR3
	CCL12	Inconnu	CCR2
	CCL13	MCP-4	CCR1, CCR2, CCR3
	CCL14	HCC-1	CCR1
	CCL15	HCC-2/Lkn-1/MIP-1 δ	CCR1, CCR3
	CCL16	HCC-4/LEC/LCC-1	CCR1, CCR2
	CCL17	TARC	CCR4
	CCL18	DC-CK1/PARC	Inconnu
	CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7
	CCL20	MIP-3 α /LARC	CCR6
	CCL21	6Ckine/SLC	CCR7
	CCL22	MDC	CCR4
	CCL23	MPIF-1/CKb8	CCR1
	CCL24	MPIF-2/Eotaxin-2	CCR3
	CCL25	TECK	CCR9
	CCL26	Eotaxin-3	CCR3
	CCL27	CTACK/ESkine	CCR2, CCR3, CCR10
	CCL28	MEC	CCR3, CCR10
Chémokines CXC	CXCL1	GRO α	CXCR2, CXCR1
	CXCL2	GRO β	CXCR2
	CXCL3	GRO γ	CXCR2
	CXCL4	PF-4	Inconnu
	CXCL5	ENA-78	CXCR2
	CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2
	CXCL7	NAP-2	CXCR2
	CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2
	CXCL9	Mig	CXCR3
	CXCL10	IP-10	CXCR3
	CXCL11	I-TAC	CXCR3
	CXCL12	SDF-1 α/β	CXCR4
	CXCL13	BCA-1	CXCR5
	CXCL14	BRAK	Inconnu
	CXCL15	Inconnu	Inconnu
	CXCL16	SR-PSOX	CXCR6
Chémokines C	XCL1	Lymphotactin- α /SCM-1 α	XCR1
	XCL2	Lymphotactin- β /SCM-1 β	XCR1
Chémokines CXC	CX3CL1	Fractalkine	CX3CR1

4-Recrutement des cellules immunitaires par les chimiokine :

4.1 Recrutement des lymphocytes

Quatre chimiokines semblent essentielles au recrutement des lymphocytes T et à leur polarisation : CCL-2, CCL11, CCL22 et CCL17. En particulier CCL2 entraîne une différenciation Th2 des lymphocytes T, et les souris chez lesquelles le gène du récepteur de CCL2, CCR2, a été inactivé ont une incapacité à développer une réaction allergique.

CCL11, CCL22 et CCL17 recrutent sélectivement les lymphocytes Th2 sur le site inflammatoire. Cette action est le résultat de l'expression préférentielle de CCR3 et CCR4 sur les lymphocytes Th2.

4.2 Recrutement des éosinophiles

Sept chimiokines principales sont impliquées dans le recrutement des éosinophiles : CCL11 (éotaxine 1), CCL24 (éotaxine 2), CCL26 (éotaxine 3), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4) et CCL3 (MIP-1a). Les éosinophiles répondent aussi à CCL-8 et CCL28.

CCR3 est un récepteur pour tous ces ligands sauf CCL3. Inversement, c'est le seul récepteur connu des éotaxines CCL11, CCL24 et CCL26.

De façon cohérente, les éosinophiles de la plupart des individus expriment CCR3 à un niveau élevé, tandis que leur expression de CCR1 est plus faible.

4.3 Recrutement des mastocytes

Les mastocytes ont la capacité d'exprimer CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR2 et CXCR4. CCL2 et peut-être CCL5 semblent jouer un rôle important dans le recrutement des mastocytes. Inversement, CXCL8 semble inhiber le recrutement des mastocytes.

5- Implication des chémokines dans certaines pathologies

5.1. Les chémokines et les virus

Vu le rôle qu'ils jouent dans le homing lymphocytaire, les chémokines et leurs récepteurs constituent des cibles privilégiées pour les virus. Interférer dans le fonctionnement des couples chémokines-récepteurs constitue un moyen efficace d'échapper à la sélection immune.

Plusieurs cas sont ainsi connus chez l'homme :

– La protéine p35 des poxvirus qui se lie aux chémokines de type CC avec une affinité plus grande que leurs récepteurs. De tels exemples existent pour le cytomégalovirus, les herpesvirus, etc.

– Certains virus modifient l'expression de chémokines ou récepteurs à chémokines. Ainsi, des patients infectés par HTLV-1 voient leurs taux plasmatiques de CCL2, CCL11, CCL24, CXCL10 et CXCL9 largement modifiées. Il a également été prouvé que l'expression de MIP-3 α /CCL20 était activée in vitro par la protéine virale Tax

-Un autre exemple bien connu est le virus HIV. Les protéines virales Tat et gp120 sont capables d'interagir sur plusieurs récepteurs à chémokines, notamment CXCR4 et CCR5). Gp120 peut, ex vivo, inhiber la migration des lymphocytes B en réponse aux chémokines SDF-1(CXCL12), MIP-3 α (CCL20) et SLC (CCL21). CXCR4 et CCR5 ont également été identifiés comme étant co-récepteurs pour l'entrée du virus HIV dans les cellules lymphocytaires T CD4+

- L'herpesvirus associé au sarcome de Kaposi synthétise certaines virokinines (chémokines virales), identiques à MIP-2 notamment, qui bloquent plusieurs récepteurs de type CC et CXC et rend les cellules infectées insensibles aux chémokines associées à ces récepteurs

5.2. Angiogenèse, cancers et métastases

Hormis leur rôle dans la migration et l'organogenèse, les chémokines sont impliquées dans divers mécanismes pathologiques, comme le développement de tumeurs et métastases

L'angiogenèse est un processus biologique par lequel des vaisseaux sanguins sont générés. Or, le développement d'une tumeur solide nécessite une vascularisation suffisante pour garantir un approvisionnement continu en oxygène et en nutriments.

Alors que les chémokines ELR-CXC sont des facteurs angiogènes potentiels, capables de stimuler le chémotactisme des cellules endothéliales, la plupart des chémokines non-ELR-CXC sont des facteurs angiostatiques forts, inhibant la chémoattraction des cellules endothéliales

Les chémokines sont également largement impliquées dans le développement de métastases. En effet, les cellules tumorales modifient généralement l'expression de leurs récepteurs à chémokines. Alors que certains récepteurs à chémokines voient leur expression diminuée ou inhibée, d'autres sont surexprimés. Ainsi, la migration des métastases n'est pas aléatoire mais est déterminée par les récepteurs qu'elles expriment et donc par le type de cancer dont elles proviennent

D'une manière générale, CXCR4 est le récepteur à chémokine le plus fréquemment exprimé par les cellules cancéreuses (cancers du poumon à petites cellules, du pancréas, astrogliomes, myélomes ou lymphomes à cellules B). SDF-1 (CXCL12), le ligand de CXCR4, possède en effet un pouvoir chémoattractant puissant et est exprimé dans de nombreux tissus. Par ailleurs,

SDF-1 favorise la survie et la croissance des cellules tumorales et induit la sécrétion de cytokines. De manière générale, les maladies lymphoprolifératives sont caractérisées par une modification de l'expression d'un ou plusieurs récepteur(s) à chémokine(s)