Les cellules NK

Les cellules NK sont de grands lymphocytes granuleux représentant 5 à 10% des lymphocytes circulants. Bien qu'elles proviennent de la moelle osseuse et qu'elles font partie du système immunitaire inné, on les considère plus comme une interface entre le système immunitaire inné et adaptatif.

Les 3 propriétés fonctionnelles d'identification des NK

1) La cytotoxiité naturelle : Les NK sont capables d'éliminer les cellules tumorales sans aucune immunisation préalable
2) La résistance de l'hybride : Rejet de greffe de moelle osseuse médié par les NK parentales sur des souris hybrides F1 irradiées
3) La détection de l'absence de soi (missing cell) : les NK détectent l'absence des molécules du CMH I

Distribution

Les NK sont un peu partout : Sang, ganglions, rate, foie, poumon, muqueuse utérine, thymus

Phénotype des NK

Les NK sont CD3-, Nkp56+ mais expriment chez l'homme CD56 d'expression variable, qui différencie 2 sous-types :

1) CD3-, CD56^{bright} et CD16 - = 10% des NK. Ils sont localisés dans les OLIIr. Ils ont une faible cytotoxicité mais produisent des cytokines en grande quantité. Ils expriment des Rc naturels et des co-Rc mais **pas de KIR**
2) CD3-, CD56^{diminué} et CD16- = 90% des NK. C'est une population circulante avec une forte activité cytolytique. Ils expriment des Rc naturels et des **KIR**.

Les deux types de NK n'ont pas les mêmes types de Rc aux cytokines, aux chimiokines et aux molécules d'adhésion ce qui explique **leur différente localisation**.

*Il existe 2 exceptions : **NK utérins** (NK CD56^{bright} CD16+/-), sécréteurs de chémokines spécifiques, impliqués dans l'angiogenèse et la vascularisation et **NK des muqueuses** sécréteurs d'IL-22 (CD56+, NKp46+, RORγt) impliquées dans l'immunité mucosale.*

Le rôle des NK

1- **La cytotoxicité** est une réponse **rapide** dans le but de **tuer les cellules anormales** (tumorales ou infectées) dans l'**attente** de la réponse immunitaire **acquise**. La cellule NK agit selon deux mécanismes :

- Cytotoxicité naturelle = détection de l'**absence** de molécules **normalement présentes** *(missing self)* ou la **présence** d'une molécule **normalement absente** *(induced self)*
- ADCC *(antibody-dependent cellular cytotoxicity)* : détection de cellules cibles recouvertes d'Ac et **opsionisation**

2- La sécrétion de cytokines et de chimiokines modulant la réponse immunitaire adaptative

- Les cytokines permettent une régulation de la réponse immunitaire (ex : INFγ, TNFα, GM CSF (prolifération et survie cellulaire), IL13 (réactions allergiques), IL10(interleukine régulatrice))
- Les chimiokines participent à la migration et au recrutement cellulaire pour initier la réponse inflammatoire locale (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, XCL1, CXCL8)

Récepteurs et cibles des NK

1) Les Récepteurs des NK

Les récepteurs invariables exprimés sur les NK, sont :

- Les Rc activateurs ITAM (activateurs dépendants des tyrosines) (Ex : Nkp46)
- Les Rc inhibiteurs ITIM sont en **moins grand nombre** mais leurs **nombreux** ligands sont **ubiquitaires**. Ils permettent de **reconnaître** les cellules **saines** de l'organisme.

2 autres récepteurs :

- Les Rc de cytokines et chimiokines
- Les molécules d'adhésion

Dans la famille des KIR (killer cell Ig-like receptor) on distingue à la fois des récepteurs activateurs et inhibiteurs

En fonction de l'activation de ces récepteurs, des signaux influenceront l'activité du NK : lyse (ITAM) et non lyse (ITIM).
Mais les signaux inhibiteurs priment sur les signaux activateurs.

2) Les cibles de NK sont majoritairement des **complexes** CMHI + peptides du soi ou du non-soi

Le fonctionnement cytotoxique de NK

Plusieurs possibilités en fonction de la cellule cible :

1) Cellule saine : le NK éduquée est **tolérant** grâce aux signaux fournis par la **liaison ITIM-CMHI**
2) En situation missing self (absence de HLAI) : le NK éduqué **s'active**
3) En situation de stress induit, il y a une augmentation de l'expression des **ITAM** qui permet de surmonter les signaux inhibiteurs : le NK éduquée **s'active**

Transition : Les cellules NK ne sont pas spontanément fonctionnelles. **3 étapes** sont nécessaires pour rendre un NK fonctionnel : **1. Education 2. Priming 3. NK fonctionnelle**

Les 3 étapes nécessaires pour rendre un NK fonctionnel

L'éducation

Dans la **moelle osseuse**, les cellules NK **auto-réactives** doivent-être **éliminées**. On distingue 3 situations :

1) NK exprime un/plusieurs Rc inhibiteurs pour le HLA du soi, elle est autorisée a être **fonctionnelle** *(les cellules saines peuvent l'inhiber)*
2) NK n'exprime pas de Rc inhibiteurs pour les molécules HLA du soi : Elle est rendue **hyporéactives** *(les cellules saines ne peuvent pas l'inhiber)*
3) NK exprime un/plusieurs Rc inhibiteurs ne reconnaissant pas les molécules HLA du soi : elle est rendue **hyporéactive** *(les cellules saines ne peuvent pas l'inhiber)*

Cette éducation est **modulable**, on parle de la **plasticité** des cellules NK. *Les NK hyporéactives issues de souris déficientes en MHC I acquièrent une réactivité normale (ré-éducation) lorsqu'elles sont transférées dans des souris sauvages et réciproquement.*

Priming

Pré-activation des cellules NK faisant intervenir des **cytokines** : IL2, IL12, IL15, IL18, IL21 et INF de type I.

Les NK fonctionnelles (Cf le fonctionnement cytotoxique des NK)

Les NK mémoires

Cellules NK fonctionnelles possédant un **phénotype distinct** permettent **une réponse plus rapide** lors de la **réactivation** d'une infection.

Rôle des cellules NK humaines en pathologies humaines

Les cellules NK lors d'une greffe hématopoïétique haplo identique : Il existe un risque de mismatch. Les Rc inhibiteurs des NK du donneur ne **reconnaissent pas** toutes les molécules HLA du receveur. On assiste à une **cytolyse** des cellules du receveur qui est impliquée dans :

1) La maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique due à une incompatibilité **récepteur/ligand** *(le donneur possède un KIR dont le ligand est absent du receveur)* et **ligand/ligand** *(le donneur possède un KIR et son ligand, lequel est absent du receveur)*
2) L'effet du greffon contre la leucémie

Les cellules NK et les infections : on constate l'**association** entre certains KIR et certaines infections virales

Les cellules NK et cancer : Les NK sont impliqués dans **l'élimination des cancers**. Certains traitements visent à activer les cellules NK.