

### 1- Quels sont les critères structuraux qui ont servi de base à la première classification des chimiokines ?

On retrouve chez toutes les chimiokines la présence de **3 feuillets plissés de type  $\beta$**  et dans la partie **C terminale** des molécules la présence **d'une hélice  $\alpha$**  ainsi que la présence de **4 cystéines à des positions très conservées**.

Ces cystéines ont servi de base à la première classification des chimiokines et c'est plus précisément la présence ou l'absence d'un ou plusieurs acides aminés quelconques (X) entre les 2 premiers résidus de la séquence qui a été à l'origine de la première classification des chimiokines.

On va distinguer 4 sous familles de chimiokines :

	Signification	Gènes correspondants localisés sur le Chromosome (K)
<b>CXC</b>	1 AA entre les 2 premiers résidus cystéines	K14
<b>CC</b>	les 2 premières cystéines sont côte à côte dans la séquence	K17
<b>XC</b>	premier résidu cystéine absent	K1
<b>CX3</b>	3 AA entre les 2 premiers résidus cystéines	K16

*CXC et CC ont été les deux premières chimiokines identifiées*

Ces cystéines, à la base de la première classification, vont former des ponts disulfures ( $C_1/C_3$  et  $C_2/C_4$ ) à l'origine de la forme globulaire des chimiokines. Toutes les chimiokines auront 2 ponts disulfures sauf les chimiokines de la famille XC.

### 2- Donner la définition d'une chimiokine constitutive et d'une chimiokine inductible ?

La classification fonctionnelle des chimiokines permet de distinguer :

- Les chimiokines **homéostatiques** ou **constitutives** : sont produites et secrétées en **faible quantité** dans les **conditions physiologiques normales** par les tissus et ce sont ces molécules qui sont impliquées dans la **fonction de sentinelle du système immunitaire**.
- Les chimiokines **inflammatoires** ou **inductibles** : sont uniquement **produites massivement** dans un **contexte pathologique** qui peut être inflammatoire, infectieux ou tumoral. Ces chimiokines sont produites et secrétées par le **tissu lui-même** ou par les **leucocytes infiltrant** le tissu lésé.

### 3- Quelle est la différence essentielle entre les récepteurs (CCR, CXCR, XCR et CX3CR) et les récepteurs leurres ?

Une vingtaine de récepteurs ont été identifiés. Ils assurent la totalité des effets médiés par l'ensemble des chimiokines. On distingue 4 familles de récepteurs :

- La famille des CXCR : de CXCR1 à CXCR7
- La famille des CCR (12 membres)
- La famille des XCR (2 membres)
- La famille des CX3CR (1 membre)

Ces récepteurs sont tous capables de générer un signal intracellulaire en aval suite à la fixation d'une chimiokine.

Il existe en plus, **3 autres récepteurs** appelés **récepteurs silencieux** ou **leurres** qui fixent les chimiokines mais qui sont incapables de générer un signal intracellulaire en aval.

### 4- A quoi correspond un motif ERL et dans quelle famille de chimiokines le retrouve-t-on ?

ERL est motif de **3 acides aminés : Glutamate (E), Leucine (L) et Arginine (R)**. On peut distinguer deux groupes dans la famille des CXC chimiokines : les **ERL+** (les CXC qui contiennent ce motif) et les **ERL-** (les CXC qui n'ont pas ce motif) .

- A quelques exceptions près, la présence du motif ERL confère aux CXC une activité chémoattractante vis-à-vis des neutrophiles. (Ex : *CXCL8* → *Chef de file*)
- Les ERL- se constituent de la plupart des chimiokines constitutives responsables du rôle de sentinelle du système immunitaire.

### 5- Vis à vis de l'angiogenèse, quelle est la propriété que confère le motif ERL aux chimiokines ?

(Reprendre dans la réponse le début de la 4 pour expliquer le motif ERL)

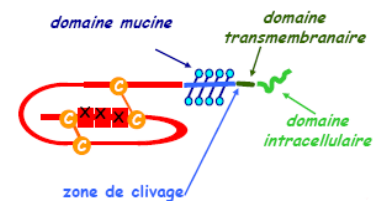
- Les **ERL+** possèdent des propriétés **ANGIOGENIQUES**. Elles sont capables de stimuler la prolifération et la migration des cellules endothéliales (CE) et donc de favoriser le développement des vaisseaux sanguins.
- Les **ERL-** possèdent des propriétés **ANGIOSTATIQUES**. Elles sont capables de bloquer les effets angiogéniques des CXCL ERL+ et d'antagoniser les effets du **VEGF** (facteur de croissance de référence des CE).

### 6- Citez une chimiokine non conventionnelle, décrivez les différents domaines présents dans cette molécule ?

(Une chimiokine conventionnelle est une protéine sécrétée, de faible poids moléculaire (7 à 14 kDa) dont la principale fonction est la migration.)

Une chimiokine non conventionnelle comme **CX3CL1** ou **CXCL16** (Choisir l'une ou l'autre) est une chimiokine de haut poids moléculaire qui existe sous 2 formes :

- Une forme membranaire (92 à 95 kDa), ancrée à la surface des cellules qui fonctionne comme une molécule d'adhésion.
- Une forme soluble (90 à 92 kDa) sécrétée par les cellules après clivage par une métalloprotéase et dotée de propriétés chémoattractantes.



Elle est composée de 4 domaines :

- Un **court** domaine **intracellulaire**
- Un domaine **transmembranaire**
- Un domaine **mucine** qui correspond à une zones de glycosylation
- Un domaine **chimiokine** (10 à 12 kDa) qui intervient seul dans la fonction de migration

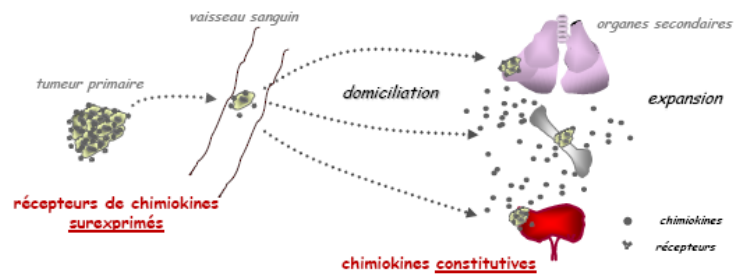
### 7- Décrivez brièvement comment les couples chimiokines/récepteurs contrôlent le processus métastatique. Utilisez dans la réponse les termes suivants : récepteurs surexprimés, chimiokines constitutives, tumeur primaire, organes secondaires, métastases, nature et nombre, couples chimiokines/récepteurs ?

La domiciliation des métastases dans les organes n'est pas un processus aléatoire.

Il peut être contrôlé en partie par **des interactions** entre des récepteurs de chimiokines surexprimés par les cellules tumorales et des chimiokines constitutives (chimiokines produites par des organes dans des conditions physiologiques normales).

La nature et le nombre de couples chimiokines/récepteurs impliqués dépendent à la fois de la tumeur primaire et de l'organe secondaire (où vont se nicher les métastases).

[Les chimiokines contrôlent en plus de leurs propriétés de chémoattraction d'autres processus essentiels comme la prolifération, la survie ou encore l'apoptose des cellules et en particulier les cellules tumorales (de tumeurs primaires ou de métastases).]



### 8- Quels sont les différents types de leucocytes qui sont attirés par la chimiokine CX3CL1 (fractalkine) ?

La fractalkine ou CX3CL1, chimiokine non conventionnelle, induit la migration des **lymphocytes T** (CD4 TH1 et CD8), **des cellules dendritiques** et des **cellules NK** mais elle est reconnue comme un mauvais chémoattractant des **monocytes**.

### 9- Quelle est la chimiokine qui a été utilisée dans un essai pré-clinique d'immunothérapie génique des métastases des cancers du colon ?

La **fractalkine** (FKN) ou **CX3CL1**, chimiokine non conventionnelle, a été choisie pour cette étude.

