

► Les cellules *natural killer* (NK) forment une composante importante de l'immunité innée, dédiée à la défense de l'hôte contre les virus et également impliquée dans l'immunosurveillance des tumeurs. Les cellules NK sont distribuées dans tout l'organisme et leur nombre peut augmenter localement au site d'une infection. Elles se développent principalement dans la moelle osseuse et sont perpétuellement renouvelées à partir de ce tissu. Cette revue fait le point sur les facteurs qui régulent l'homéostasie des cellules NK, leur développement, leur différenciation et leur export vers la périphérie. L'accent est mis sur les éléments qui participent à leur homéostasie, en particulier leur renouvellement et leur prolifération. Enfin, nous discutons l'homéostasie des cellules NK dites « mémoire », récemment décrites. ◀

Les cellules *natural killer* (NK) sont des lymphocytes de l'immunité innée qui jouent un rôle important dans les réponses antivirales et antitumorales ainsi que dans la défense contre les bactéries ou les parasites intracellulaires. Elles disposent de deux fonctions effectrices principales : la cytotoxicité et la production de cytokines [1]. Leur activité cytotoxique s'exerce contre des cellules reconnues comme cibles *via* un ensemble de récepteurs, activateurs ou inhibiteurs, et cette activité dépend de la libération de granules cytotoxiques contenant des protéines telles que la perforine ou les granzymes [2]. Les cellules NK sont par ailleurs la principale source précoce d'IFN $\gamma$  (interféron  $\gamma$ ), une cytokine aux effets pléiotropes, capable de potentialiser les effets de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. L'activité des cellules NK peut être augmentée par d'autres cellules comme les cellules dendritiques, ce qui les rapproche des lymphocytes T avec lesquels elles partagent beaucoup de caractéristiques. Plusieurs sous-populations de cellules NK ont été décrites. Elles correspondent en fait à des intermédiaires de différenciation dont les fonctions effectrices ne sont pas

## Homéostasie des cellules *natural killer*

Paul Rouzair, Katia Mayol, Sébastien Viel, Jacques Bienvenu, Thierry Walzer

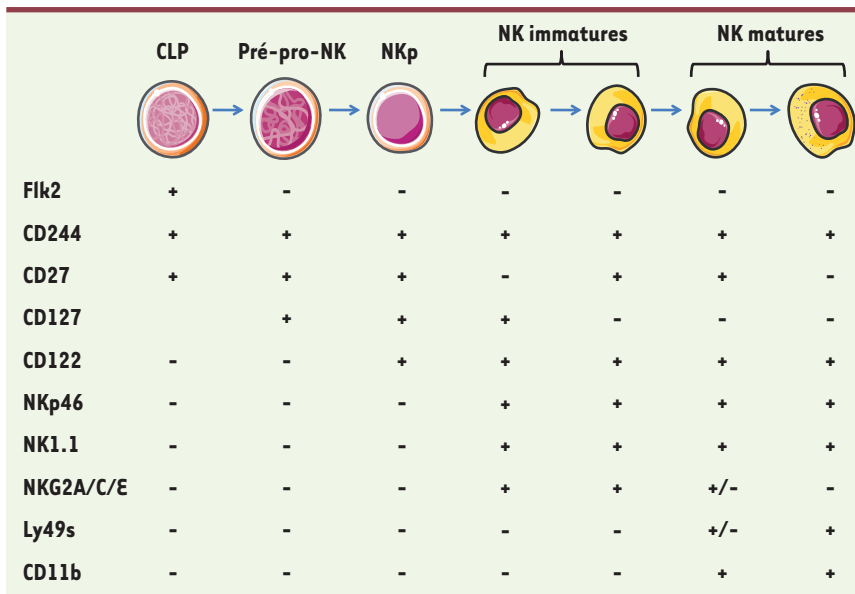
Université de Lyon, France ;  
Inserm U851, 21, avenue Tony  
Garnier, 69007 Lyon, France.  
[thierry.walzer@inserm.fr](mailto:thierry.walzer@inserm.fr)

encore totalement connues [3]. Les cellules NK sont très largement distribuées dans l'organisme. Elles patrouillent notamment en grand nombre dans la circulation sanguine et migrent rapidement vers les zones inflammatoires [4]. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les facteurs qui régulent l'homéostasie des cellules NK : leur développement, leur migration, leur prolifération en condition normale ou inflammatoire et leur survie avant ou après leur activation. L'accent sera mis sur les cellules NK murines pour lesquelles le plus d'informations sont disponibles, mais des données sur les cellules NK humaines seront aussi discutées.

### Développement et maturation des cellules NK

Les cellules NK sont dérivées de cellules souches hématopoïétiques. Elles se développent principalement dans la moelle osseuse [5]. L'utilisation de souris transgéniques dans lesquelles la *green fluorescent protein* (GFP) est sous contrôle du promoteur du gène codant pour le facteur de transcription Id2 - qui joue un rôle très important dans le développement des cellules NK - a montré que les cellules GFP<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup> dans ces souris sont d'authentiques précurseurs NK et que leur potentiel est restreint aux cellules NK. Ces cellules qui sont donc Id2<sup>+</sup>, baptisées pré-pro-NK, sont par ailleurs Sca1<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>CD122<sup>-</sup> [6]. Leur présence en périphérie n'a pas été étudiée. Les pré-pro-NK prolifèrent tout en se différenciant, ce qui aboutit à la production de cellules NK matures, *via* un stade NKp.

Les cellules NK périphériques constituent un ensemble hétérogène au regard de leur phénotype, de leur fonction et de leur distribution dans l'organisme. Les cellules NK murines ont d'abord été séparées en deux sous-populations selon le niveau d'expression du marqueur CD11b ou Mac1 [7]. Les cellules NK CD11b<sup>-</sup> sont localisées préférentiellement dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et le foie, et leur capacité



**Figure 1. Développement et maturation des cellules NK murines.** Expression de molécules de surface par les cellules NK au cours de leur développement. CLP : *common lymphoid progenitor* ; NKp : *NK progenitor*.

proliférative est importante. Elles représentent la quasi-totalité des cellules NK chez le fœtus et le nouveau-né. Les cellules NK CD11b<sup>+</sup> sont, elles, préférentiellement localisées en périphérie (rate, sang, poumons), expriment davantage de récepteurs de cellules NK et leurs capacités fonctionnelles sont beaucoup plus développées que celles des cellules CD11b<sup>-</sup>. Les cellules NK CD11b<sup>+</sup> ont ensuite été subdivisées à l'aide du marqueur CD27 [8] en trois populations, CD11b<sup>-</sup> CD27<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> et CD11b<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup>, qui correspondraient à trois états de maturation successifs *in vivo*. Enfin, Chiossone *et al.* ont proposé en 2009 un programme de maturation des cellules NK murines en quatre étapes [9] (Figure 1) : CD11b<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup> (cellules double négatives : DN), CD11b<sup>-</sup> CD27<sup>+</sup> (CD11b<sup>-</sup>), CD11b<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> (cellules double positives : DP) et CD11b<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup> (CD27<sup>-</sup>). Les DN et CD11b<sup>-</sup>, en faible nombre dans les différents organes, sont décrites comme des cellules précurseurs capables de se différencier en cellules effectrices lorsque cela est nécessaire. Les DP et CD27<sup>-</sup> sont les formes effectrices, mais leurs rôles respectifs durant la réponse immune restent à éclaircir. Elles gardent des capacités prolifératives suffisantes pour contribuer également à l'expansion du *pool* de cellules NK lors d'une réponse immunitaire. Elles sont présentes en nombre important dans les différents organes et leurs capacités fonctionnelles semblent relativement comparables, mais elles expriment des récepteurs de chimiokines différents. Les proportions relatives de ces quatre populations NK dans les différents organes sont variables et régulées par l'expression du récepteur au sphingosine-1 phosphate 5 (S1P5), dont la fonction sera abordée plus loin. Au cours de la vie des souris, des facteurs homéostatiques (survie, différenciation, migration) assurent la stabilité du taux de chaque sous-population. Cependant, chez les souris vieillissantes (au-delà de un an), le nombre de cellules NK CD11b<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> diminue de façon drastique dans tous les organes, ce qui pourrait être lié à un défaut de survie et de différenciation de ces cellules [10].

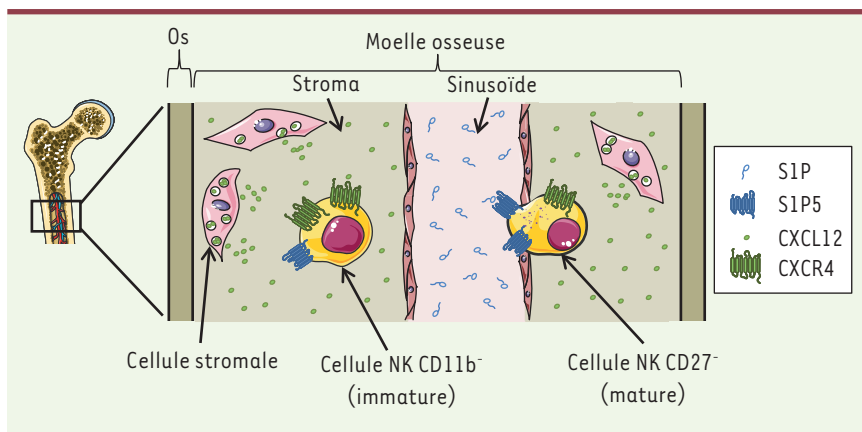
## Export de la moelle osseuse vers la périphérie : rôle de S1P5 et CXCR4

Pour rejoindre la circulation sanguine et les organes périphériques, les cellules NK doivent sortir de la moelle osseuse. Elles le font en migrant vers un compartiment intermédiaire constitué par les sinusoides veineux de la moelle. Nous avons montré que cet export des cellules NK était dépendant du récepteur S1P5 [11], un membre d'une famille de cinq récepteurs couplés aux protéines G. Le S1P est un lipide présent à la fois au niveau intra- et extracellulaire. Dans sa forme extracellulaire, il est véhiculé par l'albumine et les lipoprotéines du sang et de la lymphe. L'action de différentes enzymes qui le métabolisent ou le dégradent maintient un gradient de S1P avec une concentration forte dans le sang et faible dans

les tissus, en particulier dans les organes lymphoïdes. L'expression de S1P5 augmente de façon graduelle à la surface des cellules NK lors de leur maturation pour atteindre un maximum pour les cellules NK CD27<sup>-</sup> chez la souris ou CD56<sup>dim</sup> chez l'homme [11]. Dans les souris déficientes pour S1P5, les cellules NK matures s'accumulent dans la moelle osseuse et les ganglions et sont très peu présentes dans le sang, la rate, le foie et les poumons. Nous avons récemment montré que S1P5 était en fait requis pour la sortie des cellules NK à la fois de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques (où cette sortie s'opère *via* les canaux lymphatiques efférents) [12].

Parallèlement à l'augmentation de l'expression de S1P5 à la surface des cellules NK en cours de maturation, celle de CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor 4*) diminue [12]. CXCR4 est le récepteur de la chimiokine CXCL12<sup>1</sup> ([C-X-C motif] ligand 12), produite en quantité très importante dans le stroma de la moelle osseuse, et qui permet notamment la rétention des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle. Lorsqu'un inhibiteur de CXCR4 est injecté à des souris, les cellules NK sont recrutées de façon importante vers la périphérie, ce qui montre que CXCR4 et S1P5 ont une action opposée sur l'export des cellules NK. De plus, nous avons récemment montré que CXCR4 devait être désensibilisé pour que les cellules NK puissent sortir de la moelle [12]. Cette désensibilisation est probablement due à la forte concentration de CXCL12 dans la moelle. La sortie des cellules NK de la moelle osseuse est donc dépendante

<sup>1</sup> Aussi appelé SDF1 (*stromal differentiation factor-1*).



**Figure 2. Sortie des cellules NK de la moelle osseuse vers la périphérie.** Dans le stroma de la moelle osseuse, les NK CD11b<sup>-</sup> immatures sont dans un environnement riche en CXCL12, et expriment faiblement S1P5 et fortement CXCR4 à leur surface. Lors de la maturation des précurseurs en NK CD27<sup>-</sup> matures, l'expression de S1P5 augmente alors que celle de CXCR4 diminue, permettant à ces NK matures de suivre le gradient de S1P et de sortir de la moelle osseuse *via* les sinusoides.

de deux signaux distincts et indépendants : l'engagement de S1P5 et la désensibilisation de CXCR4 (Figure 2).

### Recirculation des cellules NK

Un facteur important de l'homéostasie des cellules NK est leur recirculation entre les organes. Les cellules NK, présentes en grand nombre dans les organes non lymphoïdes comme le foie ou les poumons, retournent-elles périodiquement dans la circulation sanguine ou meurent-elles *in situ* et sont-elles remplacées par de nouvelles cellules immigrantes ? Un article récent a analysé l'échange de cellules NK entre souris congéniques parabiotiques (c'est-à-dire dont les circulations sanguines ont été fusionnées, mais en s'assurant que les cellules sanguines de chacun des partenaires pouvaient être distinguées) un mois après la parabiose [13]. Cette étude révèle que le principe de « vases communicants » s'applique aux populations NK du sang, de la rate et du poumon qui se répartissent équitablement (50/50) entre les deux partenaires. En revanche, la population NK des ganglions, de la moelle osseuse et du foie reste majoritairement du génotype des partenaires respectifs, indiquant un faible échange entre ces organes. Pour la moelle, ce résultat reflète probablement la production de cellules NK qui excède largement l'entrée de cellules NK sanguines. Pour le foie et les ganglions, l'interprétation est plus compliquée, et il est possible que des cellules NK y soient également produites. Les cellules NK du foie pourraient également avoir une capacité moindre de recirculation vers la périphérie, comme c'est le cas pour les cellules NKT auxquelles elles sont apparentées.

### Facteurs de survie et taux de renouvellement

#### Le rôle de l'IL-15

L'IL-15 est essentielle au développement des cellules NK ainsi que l'ont montré les études des souris déficientes soit en IL-15, soit en chaîne  $\alpha$  de

son récepteur IL-15R $\alpha$  [14]. À l'inverse, l'injection de complexes IL-15/IL-15R $\alpha$  [15] entraîne une forte expansion des cellules NK et des lymphocytes T CD8. L'IL-15 est produite sous la forme d'un complexe avec IL-15R $\alpha$  par les cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques et par certaines cellules stromales [16]. Ce complexe est présenté *in trans* aux cellules NK et autres lymphocytes exprimant en surface le complexe IL-15R $\beta\gamma$ . L'IL-15 a une double fonction : à l'état basal, elle est essentielle à la maintenance des cellules NK et, lors d'une infection virale, son expression accrue conduit à une forte activation de l'activité cytotoxique des cellules NK et à leur prolifération [17].

Ce dernier point a récemment été remis en question par l'observation, chez les souris déficientes pour l'IL-15 ou pour l'une des chaînes de son récepteur, d'une prolifération très importante des cellules NK Ly49H<sup>+</sup> résiduelles lors d'une infection par MCMV (*murine cytomegalovirus*), prolifération qui requiert l'IL-12 [18]. Cette voie dépendante de l'IL-12 est cependant négligeable en présence d'IL-15 : en effet, en l'absence de récepteur à l'IL-12, les cellules NK survivent et prolifèrent de façon tout à fait normale lors d'une infection [17].

Plusieurs articles ont montré que les cellules dendritiques sont également indispensables à la survie des cellules NK matures en périphérie *via* leur production d'IL-15 [19, 20]. Lorsque le nombre de cellules dendritiques est artificiellement augmenté dans les souris (*via* l'injection de Flt3-ligand [*FMS-like tyrosine kinase 3 ligand*] par exemple), la population de cellules NK augmente, augmentation qui dépend de la présence d'IL-15 [19]. D'autres populations myéloïdes comme les monocytes pourraient également jouer un rôle dans la survie/différenciation des cellules NK *via* la transprésentation d'IL-15. La déplétion des monocytes chez la souris entraîne un rapide déclin de la population NK la plus mature CD11b<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup> [21]. L'IL-15 agit *via* son rôle antiapoptotique : d'une part, elle limite l'expression de Bim, un membre pro-apoptotique de la famille Bcl2 (*B-cell lymphoma 2*), d'autre part, elle augmente l'expression des membres antiapoptotiques de cette famille Bcl2 [22] et Mcl1 (*myeloid cell leukemia protein 1*) [23].

#### Durée de vie des cellules NK

Quelle est la durée de vie des cellules NK en périphérie et quel est leur taux de renouvellement ? Ce point a été abordé en mesurant l'incorporation de BrdU

(bromodéoxyuridine) par les cellules NK de souris à l'état basal [24] : 50 % des cellules NK périphériques étaient marquées en 17 jours, suggérant une demi-vie de 17 jours en périphérie. Plus récemment nous avons mesuré le temps nécessaire au repeuplement par des cellules NK des organes périphériques de souris transgéniques chez lesquelles les cellules NK ont été sélectivement éliminées par injection de toxine diphtérique [9] : la population de cellules NK périphérique est reconstituée approximativement en un mois, ce qui confirme les données précédentes. La majorité des cellules NK exportées vers la périphérie sont CD11b<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> ou CD11b<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>, mais une partie d'entre elles est immature (CD11b<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>), suggérant qu'une fraction des cellules NK accomplit son cycle de maturation complet à la périphérie dans le sang ou les organes lymphoïdes.

### **Prolifération homéostatique et induite par l'activation**

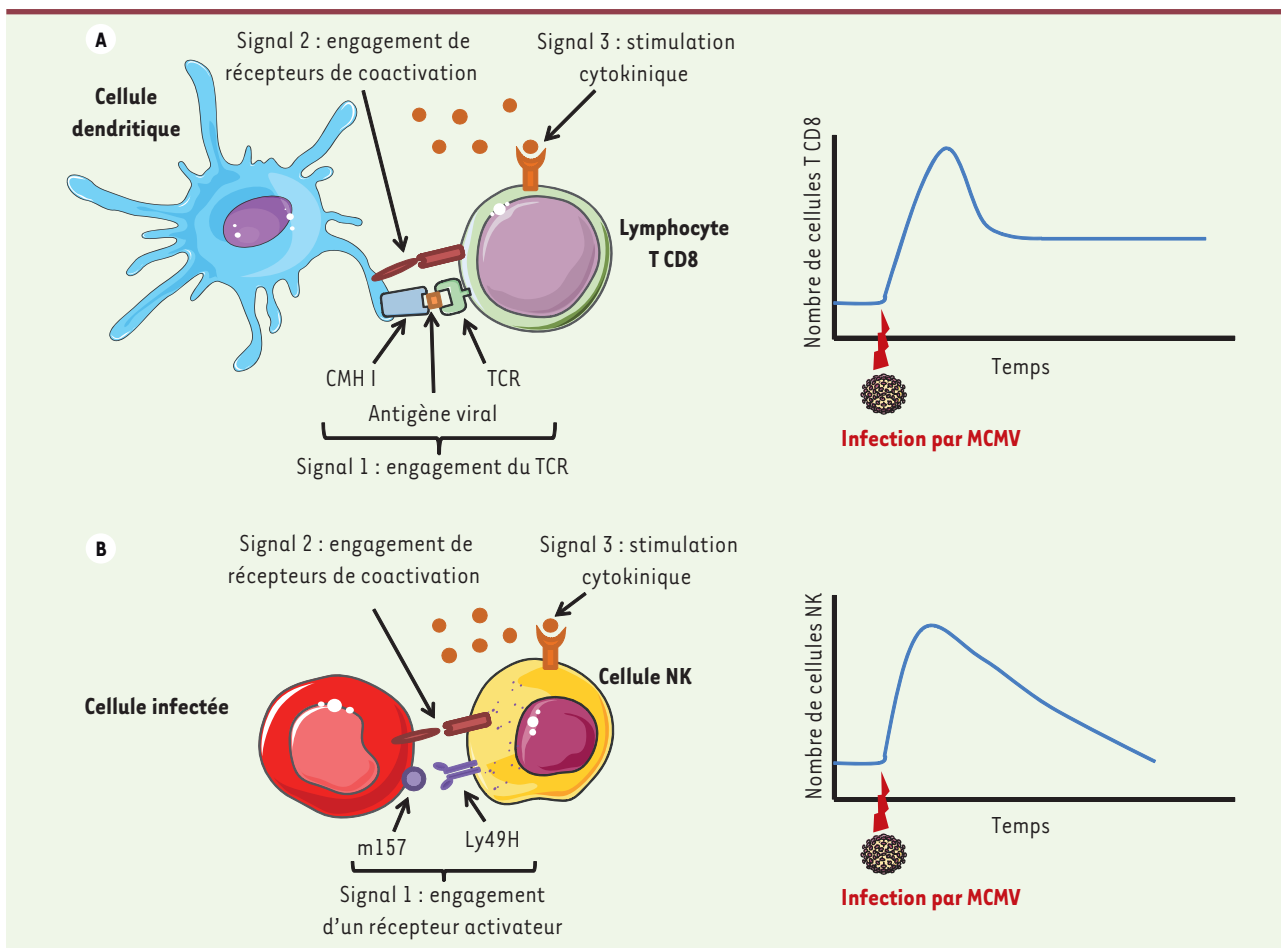
Au cours de leur maturation dans la moelle osseuse ou même en périphérie, les cellules NK perdent leur capacité proliférative tandis qu'elles acquièrent progressivement leurs fonctions effectrices [9]. Ainsi, celles qui n'expriment pas encore l'intégrine CD11b ont un fort niveau de prolifération [7]. Cette prolifération est beaucoup plus forte dans la moelle osseuse que dans les autres organes, ce qui confirme le rôle majeur de ce tissu dans la production des cellules NK [16]. La production de nouvelles cellules NK est contrebalancée par la mort de cellules NK matures CD11b<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>KLRG1<sup>+</sup> dans différents organes [25]. La prolifération homéostatique des cellules NK peut augmenter lorsque ces cellules sont transférées dans des souris lymphopéniques, selon un phénomène entièrement dépendant de l'IL-15 qui est disponible en plus grande quantité dans ces souris [26]. Il est intéressant de noter que les cellules NK matures transférées dans ces souris sont capables de survivre et de se renouveler pendant des mois [27] même en l'absence d'une production médullaire.

Quelle est l'activité proliférative des cellules NK lors de leur activation ? Le concept d'expansion clonale a été introduit pour les lymphocytes T et B, et traduit la prolifération intense des précurseurs T naïfs lors de leur activation par l'antigène spécifique reconnu par le récepteur à l'antigène des lymphocytes. Cette notion ne semblait pas s'appliquer aux cellules NK qui expriment toutes de façon identique un large panel de récepteurs activateurs. L'étude de la réponse NK lors de l'infection par le cytomégalovirus murin a remis ce dogme en question. En effet, la reconnaissance par les cellules NK des souches de MCMV couramment utilisées au laboratoire dépend du récepteur Ly49H qui reconnaît très spécifiquement une protéine virale, appelée m157, exprimée à la surface des cellules infectées [28]. L'interaction entre m157 et Ly49H entraîne une prolifération intense des cellules NK Ly49H<sup>+</sup> qui représentent environ 50 % des cellules NK à l'état basal [29]. Lorsqu'un petit nombre de cellules NK Ly49H<sup>+</sup> est transféré à des souris Ly49H<sup>-</sup> qui sont ensuite infectées par MCMV, l'expansion des cellules NK Ly49H<sup>+</sup> est comparable à l'expansion clonale des précurseurs T naïfs qui a lieu lors de leur rencontre avec l'antigène spécifique [30]. Ce résultat a ainsi démontré que les cellules NK partagent dans

certains contextes une capacité d'expansion clonale propre aux lymphocytes T et B (Figure 3). Chez l'homme, une expansion importante de la population NK NKG2C<sup>+</sup> a été observée dans les infections par le cytomégalovirus [31] ou par les hantavirus [32], suggérant qu'un phénomène d'expansion oligoclonale puisse aussi avoir lieu dans cette espèce.

### **L'hypothèse de cellules NK mémoires**

Les cellules NK sont des lymphocytes de l'immunité innée. Il est admis que l'une des différences fondamentales entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative est l'absence de capacité de mémoire pour les premières. Une série d'articles récents remet en cause ce dogme et propose que des cellules NK « mémoires » puissent être produites dans un contexte de réponse à des haptènes chimiques (comme le DNFB, dinitrofluorobenzène) [33] ou à des virus (influenza, MCMV, vaccinia par exemple) [30, 34]. Ces cellules, qui semblent s'accumuler dans le foie, sont plus efficaces et, lorsqu'elles sont isolées puis transférées chez un animal receveur, sont capables d'induire des réponses de type mémoire, c'est-à-dire plus intenses lors d'un nouveau contact avec l'antigène [34, 35]. Cependant, les réponses obtenues *via* le transfert de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> ou de cellules NK sont bien différentes dans le modèle d'hypersensibilité de contact aux haptènes [35] et la contribution des cellules NK mémoires à des phénomènes de mémoire immunitaire dans des systèmes physiologiques (souris sauvages, absence de transfert) est, en revanche, encore débattue. Par exemple, il n'est pas sûr que ces cellules puissent sortir du foie et migrer vers la peau pour induire une hypersensibilité de contact aux haptènes [35]. D'autre part, on ne sait pas si leur durée de vie est comparable à celle des cellules T et B mémoires. Dans un article récent, Schlub *et al.* ont en partie répondu à cette question [36]. Ils ont comparé, à l'aide de modèles mathématiques, les cinétiques d'expansion et de contraction des lymphocytes T CD4, CD8 et NK dans le contexte d'une infection MCMV, publiées par d'autres groupes précédemment. Ils montrent très clairement que la population de cellules NK Ly49H<sup>+</sup> qui prolifère au cours de la réponse contre MCMV diminue ensuite lentement au cours du temps pour atteindre un niveau très faible (moins de 10 % des cellules Ly49H<sup>+</sup> naïves) un mois après l'infection. Cette étude conclut que la « mémoire » NK est de courte durée au contraire de la mémoire T qui est stable pendant au moins un an après l'infection. À l'inverse, une autre étude dans le modèle MCMV conclut que l'homéostasie des cellules NK et, en particulier, leur prolifération sont encore modifiées plusieurs mois après l'infection [37]. Si la pertinence physiologique de la mémoire NK et la persistance de



**Figure 3. Activation, expansion et contraction des cellules T CD8<sup>+</sup> et NK lors de l'infection par MCMV chez la souris.** **A.** Après infection, les antigènes viraux sont présentés par les cellules dendritiques aux lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. Cette reconnaissance par le TCR constitue le signal 1 d'activation du lymphocyte T. Il est accompagné d'un signal 2 fourni par des récepteurs coactivateurs (tels que CD28), et d'un signal 3, sous la forme d'une stimulation cytokinique qui conditionne la différenciation des lymphocytes T activés. Les clones de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> spécifiques des antigènes se multiplient (phase d'expansion clonale). Lorsque l'infection est résolue, la plupart de ces lymphocytes spécifiques meurent (phase de contraction), mais une fraction d'entre eux survit sous forme de cellules « mémoires » qui persistent pendant plusieurs années et dont la fréquence est plus importante qu'avant l'infection. **B.** Après infection, la glycoprotéine virale m157 est exposée à la surface des cellules infectées par MCMV et reconnue par les cellules NK via le récepteur Ly49H, ce qui induit leur prolifération. La cellule NK reçoit également des signaux de costimulation que l'on peut assimiler aux signaux 2 (notamment par les molécules de la famille des récepteurs du TNF [*tumor necrosis factor*] : CD30, CD27, 4-1BB, etc.) et aux signaux 3 (stimulation cytokinique par l'IL-15, l'IL-12 ou l'IL-18). Après la résolution de l'infection, la population de cellules NK décroît lentement jusqu'à retrouver sa taille d'avant l'infection au bout de quelques mois.

ces cellules chez des individus normaux restent encore à démontrer [38], il n'en demeure pas moins que le phénomène de « mémoire NK » pourrait être utilisé dans des contextes cliniques en exploitant d'une part, l'amélioration des fonctions des cellules NK « mémoires » et, d'autre part, leur capacité à persister à moyen terme et peut-être même à long terme chez des individus lymphopéniques (suite à une chimiothérapie par exemple).

## Conclusion

Les cellules NK représentent le troisième lignage lymphoïde en terme de nombre. Elles sont caractérisées par leur concentration importante

dans le sang, qui reflète probablement leur rôle dans la surveillance précoce des infections et des cancers en particulier d'origine hématopoïétique. L'homéostasie des cellules NK est le résultat d'un équilibre complexe entre la production, la différenciation, la circulation et finalement l'apoptose de ces cellules. Le rôle de l'IL-15 présentée par les cellules dendritiques dans la régulation globale de la population NK a été bien élucidé. D'autres paramètres comme la contribution relative des différents organes lymphoïdes (moelle osseuse, ganglions et peut-être foie) à la production des cellules

NK, ou les voies de recirculation entre les organes restent à déterminer. Enfin, l'hypothèse récente de l'existence de cellules NK « mémoires » ajoute un degré de complexité à l'homéostasie des cellules NK. Les mécanismes régulant leur survie et leur circulation sont peut-être différents de ceux des cellules NK « naïves », et pourraient leur permettre une plus grande persistance à long-terme. ♦

## SUMMARY

### Homeostasis of natural killer cells

Natural killer (NK) cells are important players of innate immunity, dedicated to the host defense against viruses and also involved in the immune surveillance of tumors. NK cells are widely distributed in the body and their number may increase locally during infection. They develop mainly in the bone marrow and perhaps in other lymphoid organs. They are constantly renewed, with a half-life of about 17 days at the periphery. In this article, we review the factors that regulate the homeostasis of NK cells including their development, differentiation, export to the periphery, their turnover, their homeostatic or antigen-induced proliferation and their survival before or after activation. In addition, we discuss the homeostasis of recently described so-called "memory" NK cells. ♦

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Vivier E, Tomasello E, Baratin, et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 503-10.
- Diefenbach A, Raulet DH. Strategies for target cell recognition by natural killer cells. *Immunol Rev* 2001 ; 181 : 170-84.
- Di Santo JP. Functionally distinct NK-cell subsets: developmental origins and biological implications. *Eur J Immunol* 2008 ; 38 : 2948-51.
- Walzer T, Vivier E. G-protein-coupled receptors in control of natural killer cell migration. *Trends Immunol* 2011 ; 32 : 486-92.
- Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989 ; 47 : 187-376.
- Carotta S, Pang SHM, Nutt SL, Belz GT. Identification of the earliest NK-cell precursor in the mouse BM. *Blood* 2011 ; 117 : 5449-52.
- Kim S, Iizuka K, Kang HSP, et al. In vivo developmental stages in murine natural killer cell maturation. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 523-8.
- Hayakawa Y, Smyth MJ. CD27 dissects mature NK cells into two subsets with distinct responsiveness and migratory capacity. *J Immunol* 2006 ; 176 : 1517-24.
- Chiossone L, Chaix J, Fuseri N, et al. Maturation of mouse NK cells is a 4-stage developmental program. *Blood* 2009 ; 113 : 5488-96.
- Fang M, Roscoe F, Sigal UJ. Age-dependent susceptibility to a viral disease due to decreased natural killer cell numbers and trafficking. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 2369-81.
- Walzer T, Chiossone L, Chaix J, et al. Natural killer cell trafficking in vivo requires a dedicated sphingosine 1-phosphate receptor. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 1337-44.
- Mayol K, Biajoux V, Marvel J, et al. Sequential desensitization of CXCR4 and S1P5 controls natural killer cell trafficking. *Blood* 2011 ; 118 : 4863-71.
- Thomas SY, Scanlon ST, Griewank KG, et al. PLZF induces an intravascular surveillance program mediated by long-lived LFA-1-ICAM-1 interactions. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 1179-88.
- Lodolce JP, Boone DL, Chai S, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 1998 ; 9 : 669-76.
- Rubinstein MP, Kovar M, Purton JF, et al. Converting IL-15 to a superagonist by binding to soluble IL-15R(alpha). *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 9166-71.
- Burkett PR, Koka R, Chien M, et al. Coordinate expression and trans presentation of interleukin (IL)-15Ralpha and IL-15 supports natural killer cell and memory CD8<sup>+</sup> T cell homeostasis. *J Exp Med* 2004 ; 200 : 825-34.
- Nguyen KB, Salazar-Mather TP, Dalod MY, et al. Coordinated and distinct roles for IFN-alpha beta, IL-12, and IL-15 regulation of NK cell responses to viral infection. *J Immunol* 2002 ; 169 : 4279-87.
- Sun JC, Ma A, Lanier LL. Cutting edge: IL-15-independent NK cell response to mouse cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2009 ; 183 : 2911-4.
- Guimond M, Freud AG, Mao HC, et al. In vivo role of Flt3 ligand and dendritic cells in NK cell homeostasis. *J Immunol* 2010 ; 184 : 2769-75.
- Hochweller K, Striegler J, Hämmerling GJ, Garbi N. A novel CD11c.DTR transgenic mouse for depletion of dendritic cells reveals their requirement for homeostatic proliferation of natural killer cells. *Eur J Immunol* 2008 ; 38 : 2776-83.
- Soderquest K, Powell N, Luci C, et al. Monocytes control natural killer cell differentiation to effector phenotypes. *Blood* 2011 ; 117 : 4511-8.
- Cooper MA, Bush JE, Fehniger, et al. In vivo evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells. *Blood* 2002 ; 100 : 3633-8.
- Huntington ND, Puthalakath H, Gunn P, et al. Interleukin 15-mediated survival of natural killer cells is determined by interactions among Bim, Noxa and Mcl-1. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 856-63.
- Jamieson AM, Isnard P, Dorfman JR, et al. Turnover and proliferation of NK cells in steady state and lymphopenic conditions. *J Immunol* 2004 ; 172 : 864-70.
- Robbins SH, Tessler MS, Mikayama T, Brossay L. Expansion and contraction of the NK cell compartment in response to murine cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2004 ; 173 : 259-66.
- Prlc M, Blazar BR, Farrar MA, Jameson SC. In vivo survival and homeostatic proliferation of natural killer cells. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 967-76.
- Sun JC, Beilke JN, Bezman NA, Lanier LL. Homeostatic proliferation generates long-lived natural killer cells that respond against viral infection. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 357-68.
- Arase H, Mocarski ES, Campbell AE, et al. Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. *Science* 2002 ; 296 : 1323-6.
- Dokun AO, Kim S, Smith HR, et al. Specific and nonspecific NK cell activation during virus infection. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 951-6.
- Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature* 2009 ; 457 : 557-61.
- Lopez-Vergès S, Milush JM, Schwartz BS, et al. Expansion of a unique CD57+NKG2Chi natural killer cell subset during acute human cytomegalovirus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 14725-32.
- Björkström NK, Lindgren T, Stoltz M, et al. Rapid expansion and long-term persistence of elevated NK cell numbers in humans infected with hantavirus. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 13-21.
- O'Leary JG., Goodarzi M, Drayton DL, von Andrian UH. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 507-16.
- Paust S, Gill HS, Wang BZ, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses. *Nat Immunol* 2010 ; 11 : 1127-35.
- Rouzaire P, Luci C, Blasco E, et al. Natural killer cells and T cells induce different types of skin reactions during recall responses to haptens. *Eur J Immunol* 2012 ; 42 : 80-8.
- Schlub TE, Sun JC, Walton SM, et al. Comparing the kinetics of NK cells, CD4, and CD8 T cells in murine cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2011 ; 187 : 1385-92.
- Busche A, Schmitz S, Fleige H, et al. Genetic labeling reveals altered turnover and stability of innate lymphocytes in latent mouse cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2011 ; 186 : 2918-25.
- Bercovici N, Caignard A. Rencontre avec un pathogène : les cellules natural killer se souviennent-elles ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 559-62.

## TIRÉS À PART

T. Walzer