



la neurodégénérescence menant à un mécanisme de protéotoxicité, à la fois par une augmentation du stress oxydatif et par une toxicité induite *via* l'augmentation de l'expression de TDP-1 (Figure 1). Si ce mécanisme s'avère conservé au cours de l'évolution, ces données pourraient expliquer pourquoi l'accumulation de TDP-43 sauvage est observée dans le cas de diverses maladies neurodégénératives, lui conférant un rôle actif dans le processus de neurodégénérescence. TDP-43 mutée servirait donc de « noyau » dans l'accumulation de sa forme sauvage au sein d'agrégats, tel que décrit dans les cas de toxicité aux prions [9].

Conclusion

Finalement, notre étude a permis de mettre en évidence le rôle de TDP-1/TDP-43 dans la réponse au stress, à l'interface entre longévité, résistance au stress et

neurodégénérescence. (Figure 1). L'ensemble de nos résultats permet de décrire un nouveau mécanisme de gain de fonction par lequel une augmentation de l'expression de TDP-1 sauvage est induite par un stress protéotoxique. Paradoxalement, l'absence de TDP1/TDP-43 provoque une sensibilité accrue au stress, alors que sa surexpression propage la protéotoxicité associée à sa forme mutante. Des stratégies permettant de réduire les niveaux de TDP-43 sauvage et mutante, et/ou de minimiser la réponse UPR^{ER}, représentent ainsi des pistes intéressantes dans la suppression de la toxicité neuronale associée à cette protéine. ♦

Stress-induced propagation of neurodegeneration by wild-type proteins in simple models of ALS

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Da Cruz S, Cleveland DW. Understanding the role of TDP-43 and FUS/TLS in ALS and beyond. *Curr Opin Neurobiol* 2011 ; 21 : 904-19.
2. Anderson P, Kedersha N. Stress granules: the Tao of RNA triage. *Trends Biochem Sci* 2008 ; 33 : 141-50.
3. McDonald KK, Aulas A, Destroismaisons L, et al. TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) regulates stress granule dynamics via differential regulation of G3BP and TIA-1. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 1400-10.
4. Ash PE, Zhang YJ, Roberts CM, et al. Neurotoxic effects of TDP-43 overexpression in *C. elegans*. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 3206-18.
5. Vaccaro A, Tauffenberger A, Ash PE, et al. TDP-1/TDP-43 regulates stress signaling and age-dependent proteotoxicity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet* 2012 ; 8 : e1002806.
6. Cohen E, Dillin A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2008 ; 9 : 759-67.
7. Vaccaro A, Tauffenberger A, Aggad D, et al. Mutant TDP-43 and FUS cause age-dependent paralysis and neurodegeneration in *C. elegans*. *PLoS One* 2012 ; 7 : e31321.
8. Walker AK, Atkin JD. Stress signaling from the endoplasmic reticulum: A central player in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *IUBMB Life* 2011 ; 63 : 754-63.
9. Polymenidou M, Cleveland DW. The seeds of neurodegeneration: prion-like spreading in ALS. *Cell* 2011 ; 147 : 498-508.

NOUVELLE

Superkines, des cytokines aux fonctions mieux ciblées

Rémi J. Creusot¹, Ignacio Moraga²

Chaînes partagées entre cytokines et récepteurs de cytokines

Comme pour le code génétique où un acide aminé peut être signifié par plus d'un codon, on pourrait aussi parler de couple ligand-récepteur « dégénéré » pour désigner le fait qu'un ligand peut s'associer à des récepteurs différents, ou plusieurs ligands partager le même récepteur. Cette observation est courante dans la nature. Les chimiokines, molécules sécrétées impliquées dans la migration dirigée des cellules immunitaires, en sont un exemple typique : plusieurs chimiokines peuvent interagir de manière interchangeable avec plusieurs récepteurs. À un degré moindre, ce processus s'applique

également aux cytokines. Les cytokines sont des molécules sécrétées intervenant dans la communication entre cellules immunitaires selon des modalités distinctes d'un contact entre cellules. Les cytokines existent sous forme de monomères (Tableau I) ou d'hétérodimères qui ont parfois des chaînes en commun (Tableau II). Les récepteurs de ces cytokines sont eux-mêmes composés de deux ou trois chaînes qui peuvent être dupliquées au sein du récepteur ou partagées par plusieurs récepteurs (Tableaux I et II)¹. La plupart des cytokines interagissent

avec leur récepteur en deux étapes : elles recrutent d'abord une première chaîne du récepteur avec une forte affinité pour former un complexe qui, par la suite, recrutera une ou deux chaînes supplémentaires avec une affinité plus faible pour former le récepteur actif. Généralement, la seconde chaîne recrutée est celle qui est partagée par plusieurs récepteurs. C'est le cas par exemple de la chaîne gamma commune (γ_c) utilisée par les interleukines (IL)-2, 4, 7, 9, 15 et 21, de la chaîne bêta commune (β_c) utilisée par l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), et de la gp130 utilisée par de nombreuses cytokines (Tableaux I et II) [1-4]. Dans cet article,

¹ Les Tableaux I et II ne contiennent que des exemples, il existe évidemment beaucoup d'autres cytokines.

Cytokine	Chaînes du récepteur de cytokine	Cytokine	Chaînes du récepteur de cytokine
IL-2	IL-2R α (CD25)	IL-3	IL-3R α (CD123)
	IL-2R β (CD122)		β c commune (CD131)
	γ c commune (CD132)		
IL-15	IL-15R α (CD215)	IL-5	IL-5R α (CD125)
	IL-2R β (CD122)		β c commune (CD131)
	γ c commune (CD132)		
IL-4	IL-4R α (CD124)	GM-CSF	GM-CSFR α (CD116)
	γ c commune (CD132)		β c commune (CD131)
IL-4	IL-4R α (CD124)	IL-6	IL-6R (CD126)
	IL-13R α 1 (CD213A1)		gp130 (CD130)
			gp130 (CD130)
IL-13	IL-4R α (CD124)	IL-11	IL-11R
	IL-13R α 1 (CD213A1)		gp130 (CD130)
			gp130 (CD130)
IL-7	IL-7R α (CD127)	LIF	LIFR (CD118)
	γ c commune (CD132)		gp130 (CD130)
TSLP	IL-7R α (CD127)	OSM	LIFR (CD118)
	TSLPR		gp130 (CD130)
IL-9	IL-9R (CD129)	OSM	OSMR
	γ c commune (CD132)		gp130 (CD130)
IL-21	IL-21R (CD360)	CNTF	CNTFR
	γ c commune (CD132)		LIFR (CD118)
			gp130 (CD130)

Tableau I. Chaînes partagées entre récepteurs de cytokines monomériques. TSLP : thymic stromal lymphopoietin ; LIF : leukemia inhibitory factor ; OSM : oncostatine M ; CNTF : ciliary neurotrophic factor.

nous discuterons comment la spécificité et la fonction des cytokines peuvent être modulées pour une application thérapeutique plus ciblée et plus efficace, et nous illustrerons cette stratégie par des exemples de cytokines dont l'activité a été manipulée avec succès. Nous évoquerons ensuite brièvement d'autres systèmes de cytokines qui pourraient bénéficier de telles manipulations.

Superkines : des cytokines optimisées

Les superkines sont un peu la version « X-Men » des cytokines ; elles peuvent être obtenues par une « évolution accélérée *in vitro* » ou par mutagenèse dirigée. L'approche par mutagenèse dirigée se focalise sur un ou plusieurs acides aminés de la cytokine, positionnés à l'interface avec une chaîne de son récepteur et qui peuvent être mutés de manière à aug-

menter ou empêcher cette association. Bien que des exemples de cette approche existent, son utilisation est limitée car il est difficile de prédire quelles mutations vont augmenter ou réduire l'affinité d'interaction. Une autre approche, plus combinatoire, dite « évolution *in vitro* », peut être utilisée : elle peut circonvenir la nécessité de prédiction grâce à une librairie d'ADN codant pour des cytokines dans laquelle les séquences codant pour l'interface de reconnaissance peuvent être mutées de manière aléatoire. Cette vaste librairie est exprimée dans des levures pour sélectionner l'interface idéale compte tenu du résultat désiré. Ici, nous décrivons deux exemples de superkines, super-2 et super-4, versions optimisées de l'IL-2 et de l'IL-4. En utilisant des mécanismes distincts, ces superkines expriment une fonction et une sélectivité cellulaire accrues par rapport à la cytokine naturelle.

Super-2 :

une superkine qui peut se passer d'une chaîne de récepteur

L'IL-2 est une cytokine essentielle pour la prolifération et la fonction des lymphocytes T stimulés. Le récepteur complet de l'IL-2 comprend trois chaînes : IL-2R α , IL-2R β et γ c (Tableau I). La chaîne α est requise pour la formation du récepteur de haute affinité et pour une activation efficace du signal transmis. Elle est induite dans les lymphocytes T activés, mais est exprimée constitutivement dans les lymphocytes T régulateurs (Treg). Les lymphocytes T naïfs, quant à eux, ne l'expriment pas et, par conséquent, ne répondent pratiquement pas à l'IL-2. La régulation du niveau d'expression d'IL-2R α détermine donc la réponse des sous-populations de lymphocytes T et la réponse immune qui les accompagne. Comment le système immunitaire répondrait-il à un mutant d'IL-2 qui serait insensible aux niveaux d'expression d'IL-2R α ? Ce mutant aurait-il de nouvelles propriétés thérapeutiques ? C'est le sujet d'une étude publiée récemment dans *Nature* par le Pr K.C. Garcia et ses



collaborateurs [5]. Utilisant la stratégie d'évolution *in vitro*, cette équipe a produit une superkine d'IL-2 (super-2) capable de s'associer fortement avec IL-2R β en l'absence d'IL-2R α (Figure 1A). Super-2 induit des niveaux de phosphorylation de STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) et une prolifération cellulaire plus importants que l'IL-2 dans les cellules exprimant peu ou pas d'IL-2R α . En revanche, ces deux cytokines ne diffèrent pas quant à leurs effets sur des cellules exprimant fortement la chaîne α . *In vivo*, super-2 induit une prolifération des lymphocytes T CD8 (qui n'expriment pas l'IL-2R α avant activation) trois fois supérieure à celle qu'induit l'IL-2 sans vraiment affecter le nombre de Treg. Or, une augmentation des réponses T cytotoxiques sans augmentation simultanée du nombre ou de la fonction des Treg (qui ont un effet neutralisant) est une situation favorable en immunothérapie du cancer. En effet, super-2 réduit la croissance de tumeurs plus efficacement que l'IL-2 et avec une efficacité comparable à celle des complexes IL-2/anti-IL-2. De plus, le traitement avec super-2 réduit la fréquence des œdèmes pulmonaires observés lors d'un traitement par l'IL-2 (à dose équivalente). En résumé, une superkine de l'IL-2, qui ne requiert pas la présence de la chaîne α du récepteur pour une activation maximale de ce dernier, peut améliorer significativement le potentiel antitumoral de la cytokine originale tout en réduisant ses effets secondaires toxiques.

Les récepteurs de l'IL-2 et de l'IL-15 partagent les chaînes β et γ , mais utilisent une chaîne α différente, IL-2R α et IL-15R α (Tableau I). Par conséquent, super-2, qui requiert seulement IL-2R β et γ pour sa signalisation, peut également se passer de la chaîne IL-15R α et donc se comporter comme une superkine d'IL-15 (Figure 1A). En fait, IL-2 et IL-15 induisent des signaux identiques dans les lymphocytes T [6], et toute différence fonctionnelle entre ces cytokines est probablement due à d'autres signaux induits indépendamment par les cellules exposant IL-15R α en *trans* (Tableau II).

Cytokines dimériques ou complexes	Chaînes de cytokine	Récepteurs de cytokine	Chaînes des récepteurs de cytokine
IL-15/IL-15R α	IL-15	Assemblage en <i>trans</i>	IL-2R β (CD122)
	IL-15R		γ commune (CD132)
IL-6/sIL-6R	IL-6	Assemblage en <i>trans</i>	gp130 (CD130)
	sIL-6R		gp130 (CD130)
IL-12	IL-12p35	IL-12R	IL-12R β 1
	IL-12p40		IL-12R β 2
IL-23	IL-23p19	IL-23R	IL-12R β 1
	IL-12p40		IL-23R
IL-27	IL-27p28	IL-27R	gp130 (CD130)
	EBI3		IL-27R
IL-35	IL-12p35	IL-35R (hétérodimère)	gp130 (CD130)
	EBI3		IL-12R β 2
IL-35	IL-12p35	IL-35R(gp130 homodimère)	gp130 (CD130)
	EBI3		gp130 (CD130)
IL-35	IL-12p35	IL-35R(IL-12R β 2 homodimère)	IL-12R β 2
	EBI3		IL-12R β 2

Tableau II. Chaînes partagées entre les cytokines multimériques et leur récepteurs. sIL-6R est la version sécrétée du récepteur à l'IL-6. EBI3 : Epstein-Barr virus-induced gene 3.

Super-4 :

une superkine qui recrute préférentiellement une chaîne de récepteur secondaire

L'IL-4 est une cytokine régulatrice importante impliquée dans la différenciation de sous-populations particulières de lymphocytes T CD4 (Th2 et Th9), ainsi que dans la croissance et les fonctions des lymphocytes B. L'IL-4 est fortement pléiotrope et agit sur pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Cependant, ses effets varient selon le type de cellules, ce qui s'explique en partie par son utilisation de plusieurs récepteurs. Le récepteur de type I (composé de l'IL-4R α et γ) est principalement exprimé par les lymphocytes, et le récepteur de type II (composé de l'IL-4R α et de l'IL-13R α 1) sur les cellules non hématopoïétiques (Tableau I). D'autres cellules hématopoïétiques, de

la lignée myéloïde, expriment les deux récepteurs. L'assemblage du récepteur commence par la création d'un complexe entre l'IL-4 et l'IL-4R α , complexe qui peut ensuite recruter la seconde chaîne (γ ou IL-13R α 1). L'IL-13 utilise également le récepteur de type II, mais avec cette différence qu'elle s'associe d'abord avec l'IL-13R α 1, et qu'ensemble, elles recrutent IL-4R α (Tableau I). Que se passerait-il si l'IL-4 était modifiée de telle sorte que la capacité du complexe IL-4R α /IL-4 à s'associer avec γ ou IL-13R α 1 était augmentée ou diminuée ? Nous avons, toujours dans l'équipe de K.C. Garcia, créé super-4, toujours par la technique d'évolution *in vitro*. Super-4 a une affinité pour γ accrue de plus de 3 000 fois et une affinité pour IL-13R α 1 réduite. De ce fait, super-4 est une superkine qui utilise sélectivement le

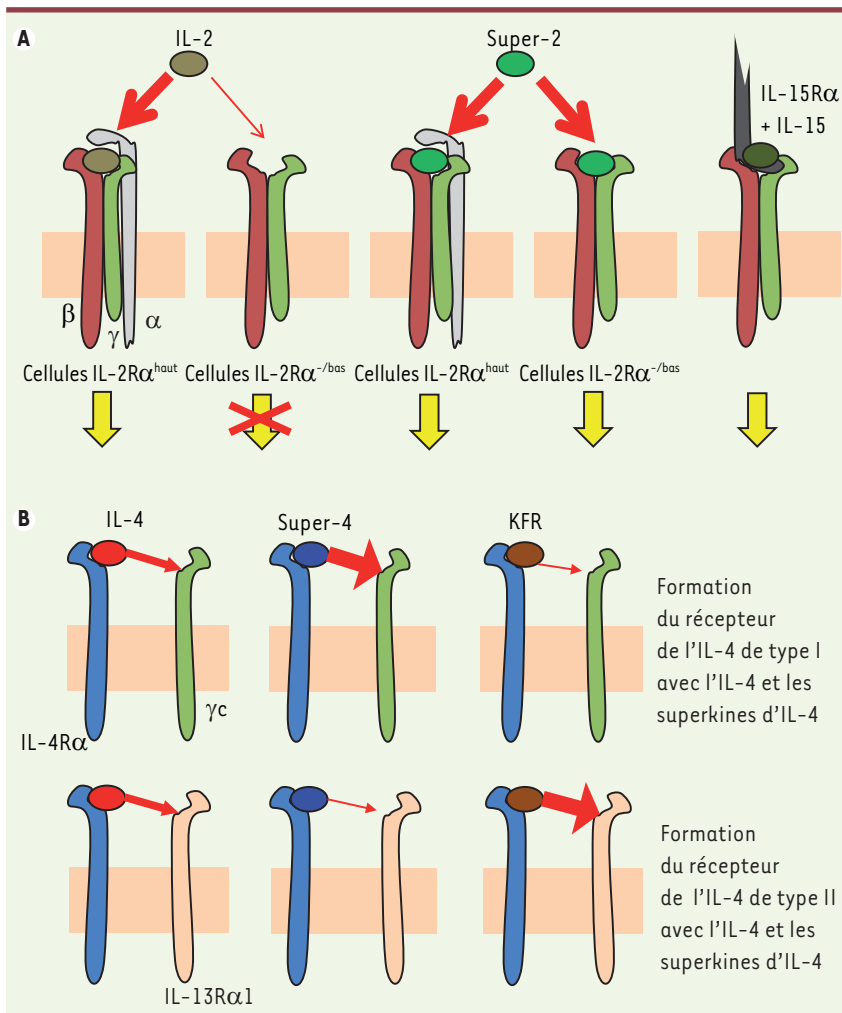


Figure 1. Mécanisme d'action des superkines d'IL-2 et d'IL-4. A. Super-2 induit une signalisation maximale sans recourir à la chaîne IL-2R α . B. Super-4 permet la formation préférentielle du récepteur de type I et active plus efficacement les lymphocytes, alors que KFR favorise la formation du récepteur de type II et cible les cellules non hématopoïétiques de manière plus sélective.

récepteur de type I (Figure 1B). Dans des cellules qui expriment des niveaux élevés de γ c, avec ou sans IL-13R α 1, l'action de super-4 est comparable à celle de l'IL-4. En revanche, dans des cellules qui expriment des niveaux faibles de γ c et/ou pas d'IL-13R α 1, super-4 - en raison de son affinité accrue pour γ c - a un avantage compétitif significatif sur l'IL-4, induisant une phosphorylation de STAT6 plus importante dans les lymphocytes et une meilleure différenciation des cellules Th9. L'IL-4 contribue aussi à la différenciation des monocytes en cellules dendritiques (DC), du moins *in vitro*. Bien que les monocytes

expriment les deux récepteurs à l'IL-4, et que l'IL-4 et super-4 induisent une phosphorylation de STAT6 équivalente dans ces cellules, super-4 est incapable d'induire leur différenciation en cellules dendritiques. Cette étude prouve clairement que le processus de différenciation des monocytes en cellules dendritiques dépend strictement du récepteur de type II, et ne peut donc plus être engagé par une superkine sélective du récepteur de type I.

Une approche inverse est également possible. Par mutagenèse dirigée, l'IL-4 a été modifiée de telle sorte que les acides aminés qui interagissent avec IL-13R α 1

correspondent aux résidus d'IL-13 à ces positions. La superkine ainsi créée est KFR : elle a une affinité accrue de plus de 400 fois pour IL-13R α 1 et une affinité réduite pour γ c [7]. KFR active donc sélectivement le récepteur de type II (Figure 1B) : elle induit une plus forte phosphorylation de STAT6 dans les cellules non hématopoïétiques et permet la différenciation de monocytes en cellules dendritiques.

Le ciblage préférentiel de différents types cellulaires par des superkines a des implications importantes. Bien que l'IL-4 ait des fonctions immunorégulatrices qui peuvent être utiles pour le traitement de maladies auto-immunes, la multiplicité de ses actions, et notamment l'activation excessive de plusieurs cellules non hématopoïétiques, limite son utilisation clinique en raison d'effets secondaires potentiels (fibrose, perméabilité épithéliale intestinale ou vasculaire accrue). [8]. Super-4 n'exposerait pas à ces risques. Un autre fait à considérer est le recrutement plus efficace de γ c par cette superkine dans les cellules qui expriment peu γ c, ce qui influence négativement la signalisation par d'autres cytokines qui utilisent aussi cette chaîne, mais s'y lie avec une moindre affinité (Tableau I).

Le futur des superkines

Nous avons décrit deux exemples récents de superkines, correspondant aux cytokines natives IL-2 et IL-4, dont la séquence primaire a été modifiée de manière à leur conférer une spécificité et une efficacité accrues. Ces approches pourraient être appliquées à d'autres systèmes de cytokines qui jouent des rôles importants dans la régulation des réponses immunitaires et de l'inflammation. L'IL-17 et l'IL-23 sont essentielles à la fonction des cellules Th17 impliquées dans plusieurs conditions inflammatoires et auto-immunes [9, 12]. Plusieurs variants naturels de l'IL-17 existent, qui peuvent s'homom- ou s'hétérodimériser avant de s'associer au même récepteur. L'IL-23 possède une chaîne en commun avec l'IL-12, et leurs récepteurs



partagent aussi une chaîne commune (*Tableau II*). Cette particularité pourrait être exploitée pour moduler l'équilibre entre les réponses Th1 (régulées par l'IL-12) et Th17 (régulées en partie par l'IL-23). Les interférons de type I, impliqués dans les réponses antivirales et certaines maladies auto-immunes, sont aussi des cibles de choix. Ils forment une vaste famille dont chaque membre a des fonctions différentes, tous se liant au même récepteur [10]. L'IL-12 partage une autre chaîne avec l'IL-35, et leurs récepteurs ont aussi une chaîne en commun (*Tableau II*). En jouant avec ce système, il peut être possible d'influencer l'équilibre entre les cellules Th1 et Treg, qui ont des rôles opposés. Enfin, l'IL-35 peut être modifiée pour favoriser son association avec un de ses récepteurs (*Tableau II*), entraînant l'activation de différentes molécules STAT et des effets cellulaires distincts [3, 11]. Une meilleur

compréhension de l'association des cytokines avec leur(s) récepteur(s) permettra la conception de nouvelles superkines plus efficaces, plus sélectives et moins toxiques qui pourraient trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique contre les cancers et les maladies auto-immunes. ♦

Superkines: cytokines displaying better targeted functions

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 480-90.
2. Wang X, Lupardus P, Laporte SL, Garcia KC. Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol* 2009 ; 27 : 29-60.
3. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, et al. Plasticity and cross-talk of interleukin 6-type cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012 ; 23 : 85-97.
4. Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 653-65.
5. Levin AM, Bates DL, Ring AM, et al. Exploiting a natural conformational switch to engineer an interleukin-2 superkine. *Nature* 2012 ; 484 : 529-33.
6. Ring AM, Lin JX, Feng D, et al. Mechanistic and structural insight into the functional dichotomy between IL-2 and IL-15. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 1187-95.
7. Junttila IS, Creusot RJ, Moraga I, et al. Redirecting cell-type specific cytokine responses with engineered interleukin-4 superkines. *Nat Chem Biol* 2012 ; 8 : 990-8.
8. Martin R. Interleukin 4 treatment of psoriasis: are pleiotropic cytokines suitable therapies for autoimmune diseases? *Trends Pharmacol Sci* 2003 ; 24 : 613-6.
9. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012 ; 11 : 763-76.
10. Thomas C, Moraga I, Levin D, et al. Structural linkage between ligand discrimination and receptor activation by type I interferons. *Cell* 2011 ; 146 : 621-32.
11. Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, et al. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 290-9.
12. Terrier B, Mouthon L. Lupus érythémateux systémique. Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 65-73.

NOUVELLE

Microbiote et lymphocytes T

Les meilleurs ennemis

Nicolas Bouladoux, Timothy W. Hand¹, Shruti Naik¹, Yasmine Belkaid

Mucosal immunology section,
Laboratory of parasitic diseases, National
institute of allergy and infectious diseases,
National institutes of health, 4 Center drive,
Bethesda, MD 20892, États-Unis.
bouladon@niaid.nih.gov

¹ Contribution équivalente à la rédaction
de ce manuscrit.

Le microbiote intestinal

Les cellules de notre corps coexistent en permanence avec une flore microbienne extrêmement dense et variée. Ce microbiote colonise dès la naissance la surface de notre peau et de la plupart de nos muqueuses, en particulier la muqueuse intestinale. Chez un sujet sain, la flore microbienne du tube digestif compte un nombre de bactéries équivalent à au moins 10 fois le nombre de ses propres cellules [1]. Ces bactéries, qualifiées de commensales, forment un écosystème complexe avec lequel se sont établies, au cours de l'évolution, des relations mutualistes progressant du commensalisme à une véritable symbiose. En effet, bien que les bactéries du microbiote intesti-

nal utilisent à leur profit les ressources disponibles chez leur hôte, elles exercent aussi des effets physiologiques bénéfiques pour celui-ci. Notamment, elles apportent des activités enzymatiques non codées par le génome de leur hôte qui sont cruciales pour extraire l'énergie provenant de l'alimentation de ce dernier, et modifient ainsi son métabolisme [2]. Le microbiote intestinal favorise également la maturation de l'intestin et celle du système immunitaire intestinal [2].

Les lymphocytes T CD4⁺ interviennent dans la réponse immunitaire intestinale

Les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires, aussi appelés T *helper*, sont une composante essentielle de la réponse immunitaire

adaptative. Ces cellules sont présentes au niveau de la muqueuse intestinale et contribuent à la protection de l'hôte contre les agents pathogènes susceptibles de pénétrer la barrière formée par cette muqueuse. Au cours d'une infection, la reconnaissance de l'antigène étranger présenté par les cellules dendritiques entraîne l'activation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs spécifiques de ce pathogène et induit leur prolifération et leur différenciation en cellules T CD4⁺ auxiliaires. Une particularité des lymphocytes T CD4⁺ réside dans leur capacité à se différencier en plusieurs sous-populations de lymphocytes T auxiliaires effecteurs. Celles-ci sont caractérisées par différents profils de sécrétion cytokinique et