

**Differential and Tumour-Specific Expression of CD160**  
**in B-cell malignancies**

**Jeudi 3 Novembre 2011**

## CD160: structure et ligands

→ Le gène *CD160* est situé sur le chromosome 1

→ Ce récepteur appartient à la super-famille des immunoglobulines

CD160 se distingue des autres récepteurs NK par sa structure particulière

↳ CD160 est une protéine ancrée à la membrane cellulaire par un motif GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol).

↳ récepteur exprimé sous une forme multimérique.

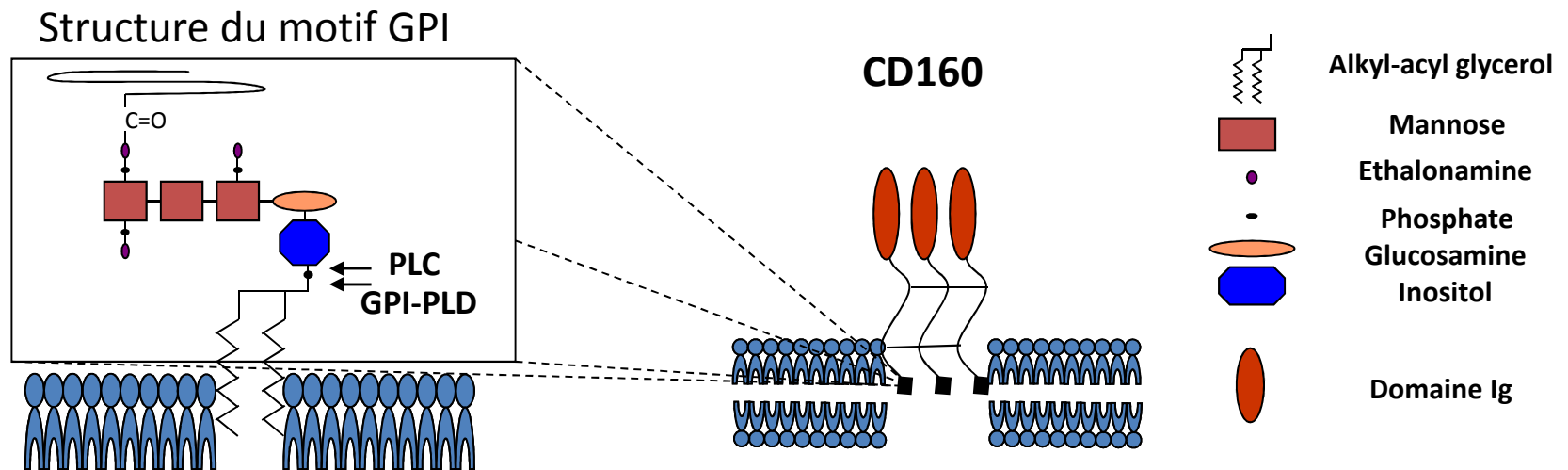
→ Reconnaît les molécules HLA classiques comme HLA-A ou HLA-C et les molécules HLA non classiques comme HLA-G. HVEM (herpes virus entry mediator) a été décrit aussi comme un ligand pour CD160 (Cai G et al., Nature Immunol, 2008).

A) Peptide signal

**MLLEPGRGCCALAILLAIVDIQSGG**CINITSSASQEGTRLNLI**CTV**WHKKEEAEGFVVFL**CK**DRSGD**C**SPETSLKQLRLKRDPGIDGVGEISS  
QLMFTISQVTPLHSGTYQ**CC**ARSQKSGIRLQGHFFSILFTETGNYTVTGLKQRQHLEFSHNEGTLSSG**FLQEKVWV**MLV**TS**LVALQAL

Séquence supprimée  
après ajout du motif GPI

B)



## CD160 est présent sur certaines populations lymphocytaires.

- Présent à la surface des lymphocytes T
- TCR $\alpha\beta$  CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup>
  - TCR $\gamma\delta$
  - Une sous population de LT CD4<sup>+</sup> (dans la peau) et dans le sang périphérique (Cai G et al., Nature Immunol, 2008).
- Présent à la surface des cellules NK CD56<sup>dim</sup> uniquement. L'activation de ces cellules conduit à la libération d'une forme soluble de CD160.  
(Giustiniani J. et al. J. Immunol 2007)

# CD160: propriétés fonctionnelles

## → Dans le lymphocyte NK

↳ CD160 est un récepteur activateur. Il peut induire à lui seul le processus cytotoxique après recrutement par son ligand (HLA-C par exemple).  
(Le Bouteiller, Barakonyi et al. 2002, Proc Natl Acad Sci USA. ).

↳ L'engagement de CD160 favorise la sécrétion de cytokines comme l'IFN $\gamma$ , le TNF $\alpha$  et l'IL-6 (Barakonyi, Rabot et al. 2004, J Immunol.).

↳ Le récepteur KIR inhibiteur CD158b (KIR2DL2) est capable d'inhiber, en partie, le processus cytotoxique et la sécrétion des cytokines induits par l'engagement de CD160.

## CD160: propriétés fonctionnelles

→ Dans le lymphocyte T CD8<sup>+</sup>

↳ CD160 participe au processus cytotoxique dans les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> en jouant un rôle de co-récepteur (Nikolova, Marie-Cardine et al. 2002, Rey, Giustiniani et al.).

↳ La prolifération des lymphocytes induite par CD3 est augmentée de façon significative lorsque CD160 se fixe sur le CMH-I de ces lymphocytes (Agrawal S., Marquet J. et al. 1999).

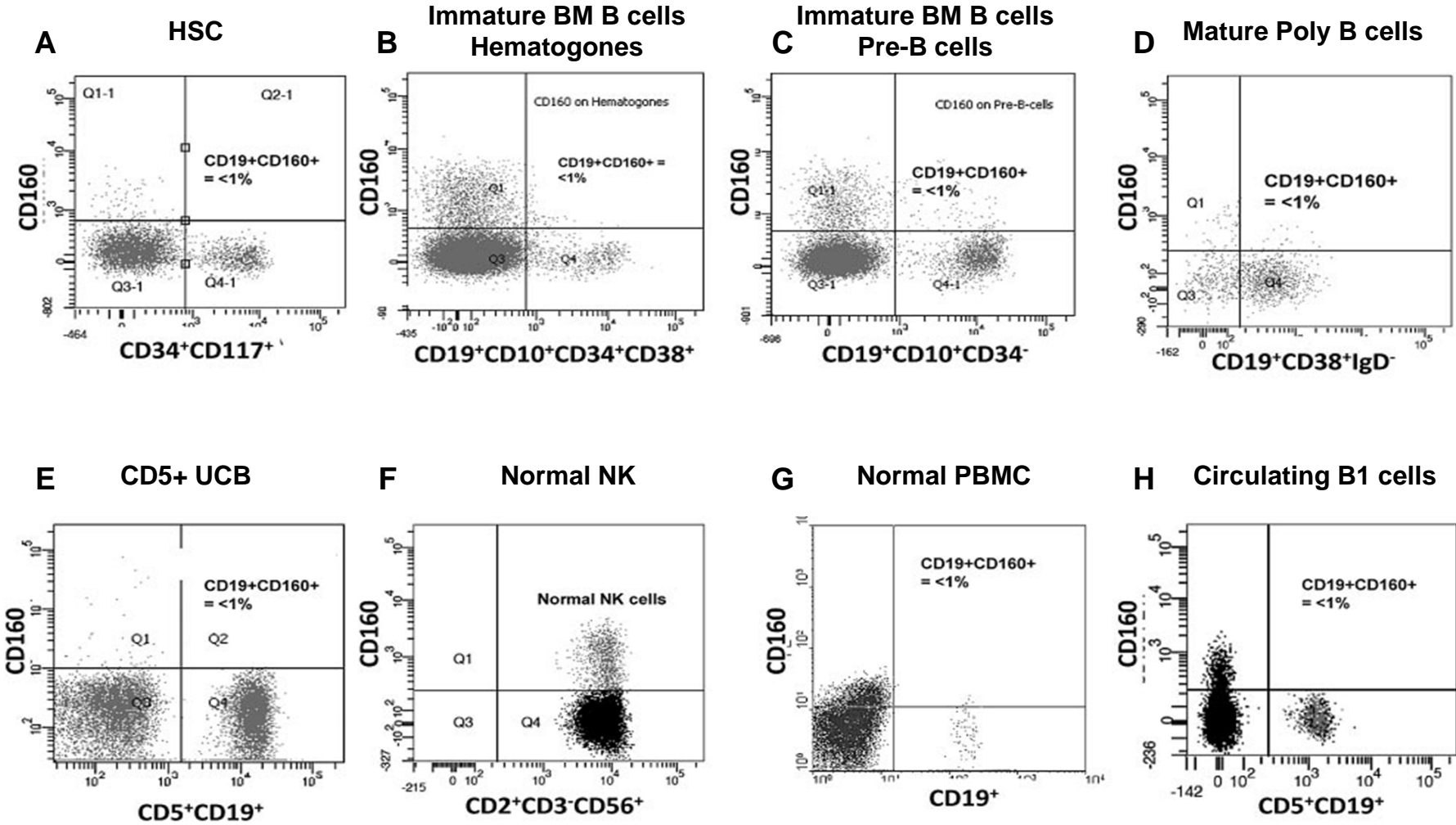
# Differential and Tumour-Specific Expression of CD160 in B-cell malignancies

***Jerome Giustiniani<sup>1</sup>, Timothy W. Farren<sup>2,3</sup>, Jacky Bernard<sup>1</sup>, Hervé Curé<sup>1</sup>, Armand Bensussan<sup>1,4</sup> and Samir G. Agrawal<sup>2,3</sup>***

<sup>1</sup>Laboratoire de Thérapie Cellulaire. Institut Jean Godinot, 1 Avenue du Général Koenig, B.P 171 51056 Reims France; <sup>2</sup>Division of Haemato-Oncology and Immunophenotyping Section, Department of Haematology, St Bartholomew's and Royal London Hospital; <sup>3</sup>Blizard Institute of Cell and Molecular Sciences, Queen Mary University of London; West Smithfield, EC1A 7BE, London, United Kingdom <sup>4</sup>INSERM U976 and University Denis Diderot, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

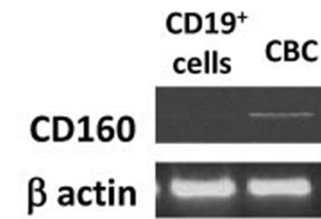
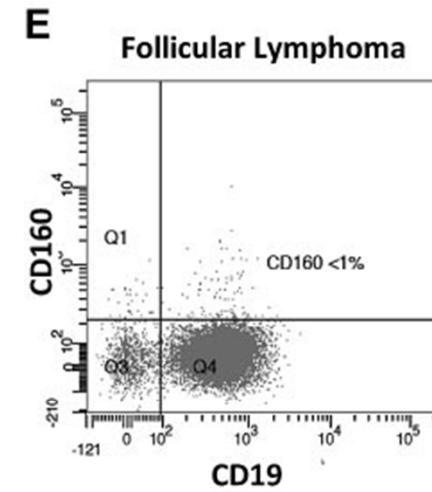
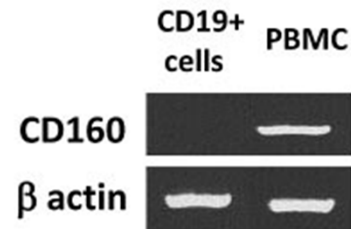
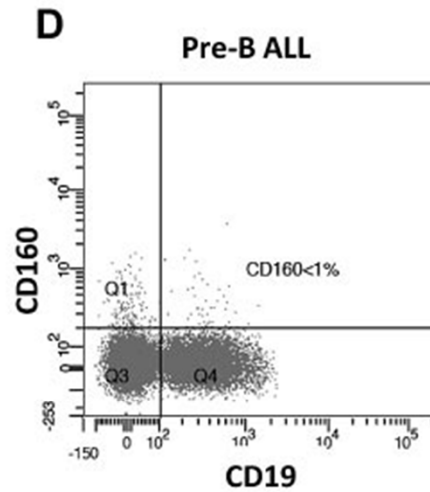
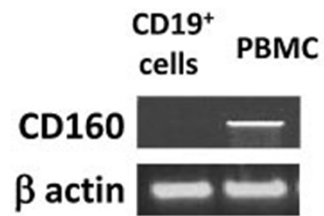
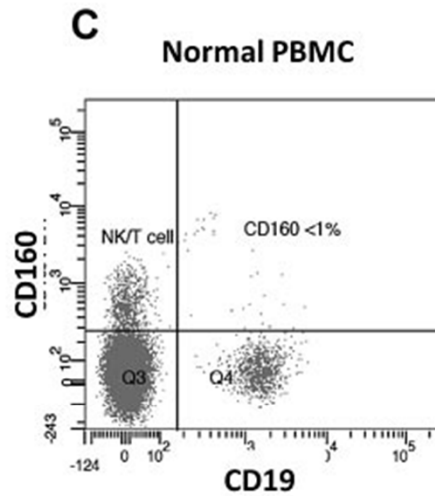
Blood. 2011 Aug 25;118(8):2174-83. Epub 2011 Jun 28

# Expression de CD160 à la surface des lymphocytes B normaux ?

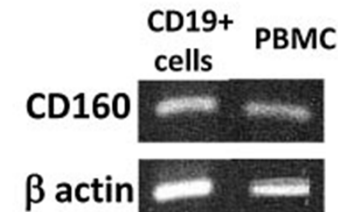
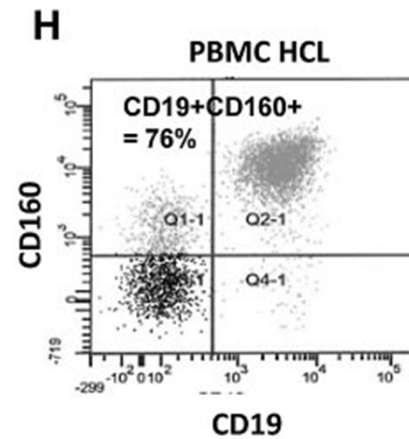
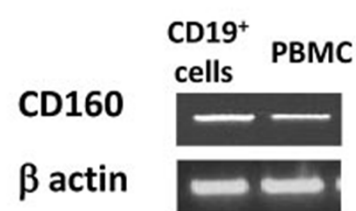
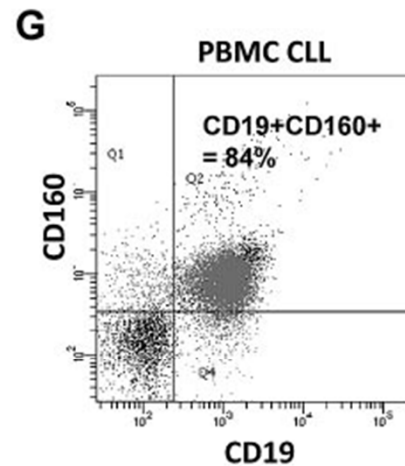
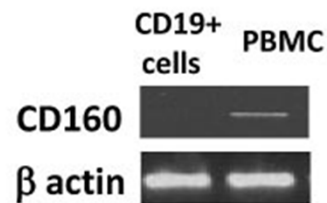
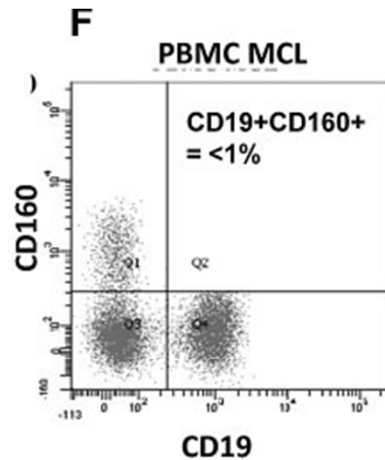




# Expression de CD160 à la surface des cellules B tumorales



# Expression de CD160 à la surface des cellules B tumorales



Cohorte de 811 patients dont:  
600 LLC: 98,3% CD160+  
32 HCL: 100% CD160+  
34 MCL: 14% CD160+

# Expression de CD160 à la surface des cellules B tumorales

Magn.

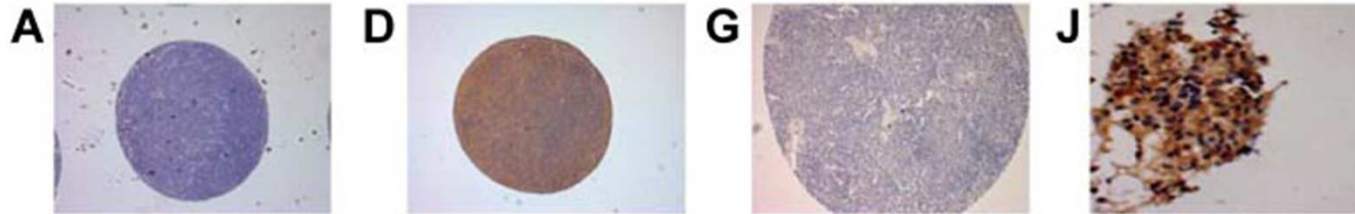
CLL Control

CD160 CLL

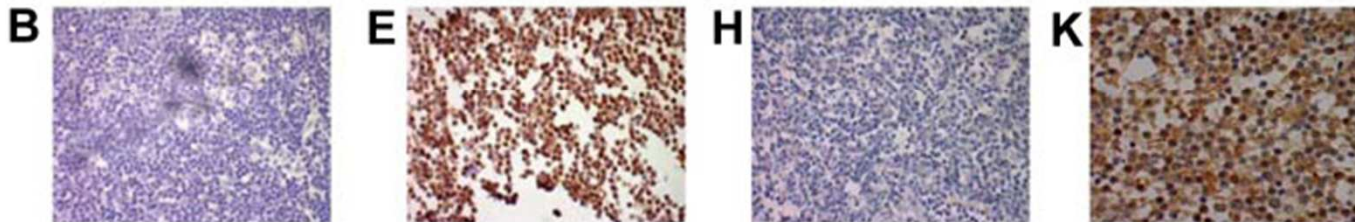
CD160 MCL

CD160 HCL

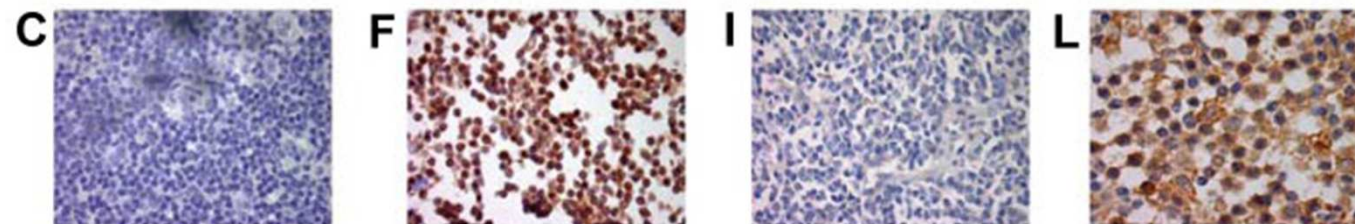
X5



X20



X63

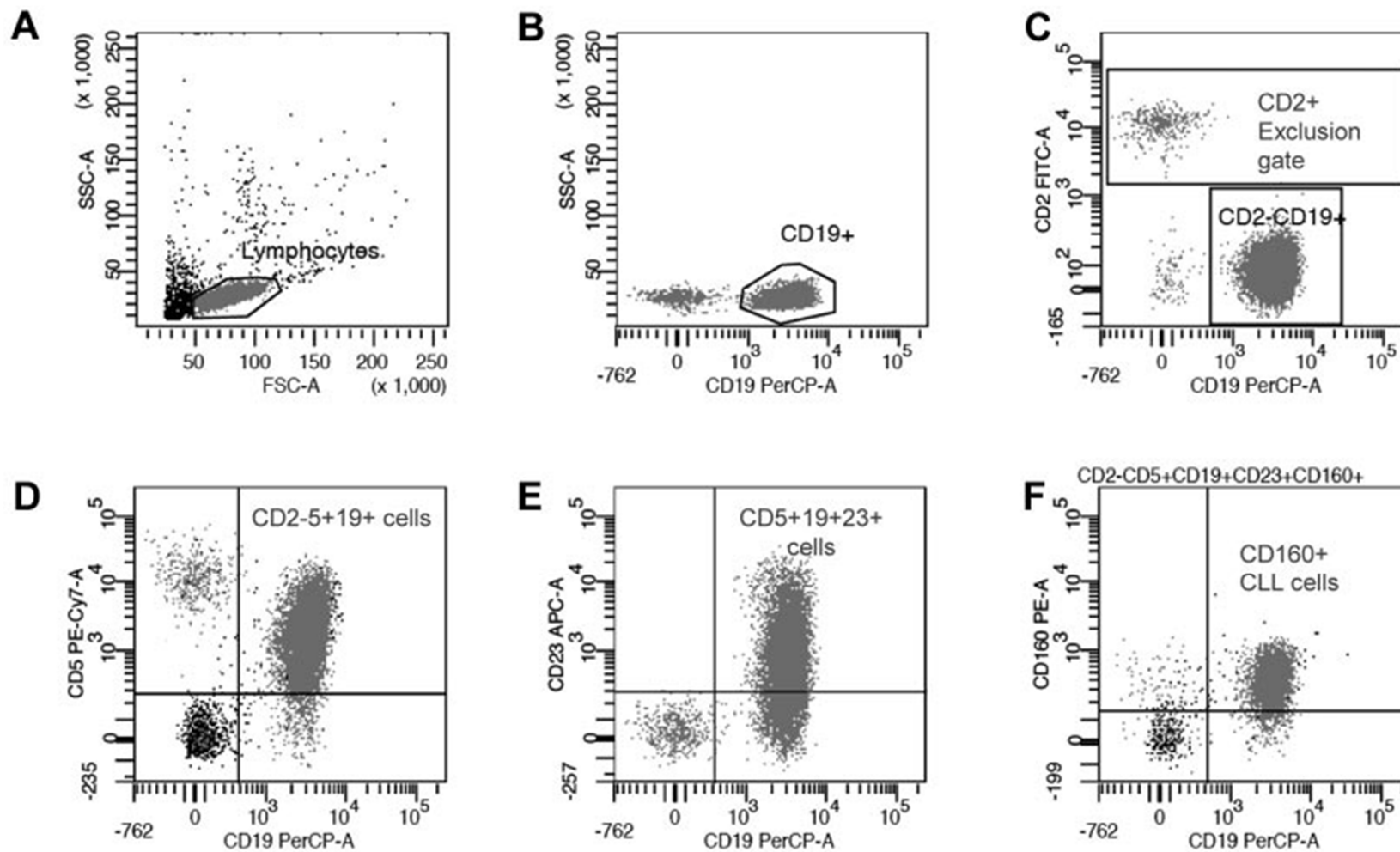


85/88 des  
ganglions sont  
CD160+

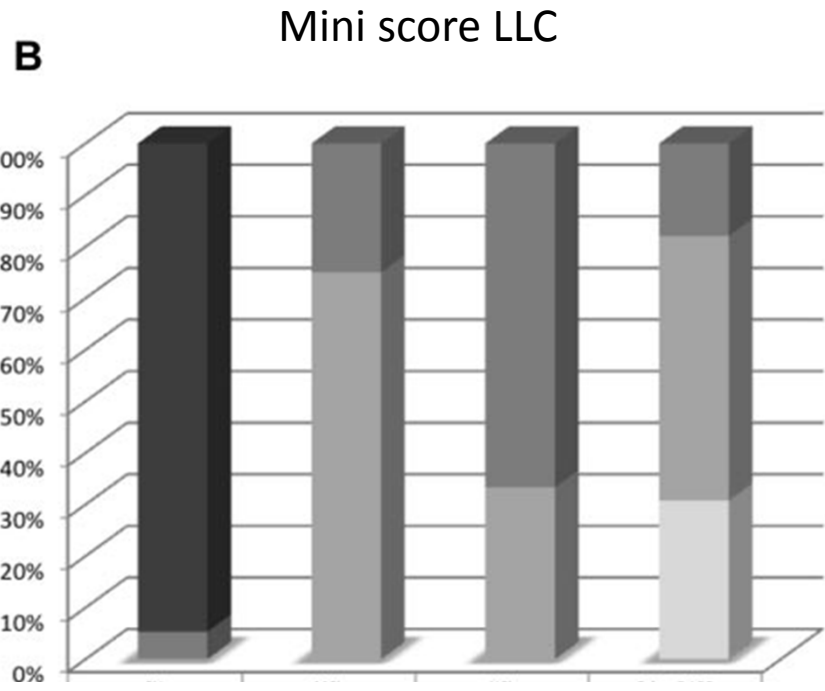
3/97 des  
ganglions sont  
CD160+

2/2 des  
biopsies sont  
CD160+

# CD160-Flow cytometry assay



# CD160 CLL mini score

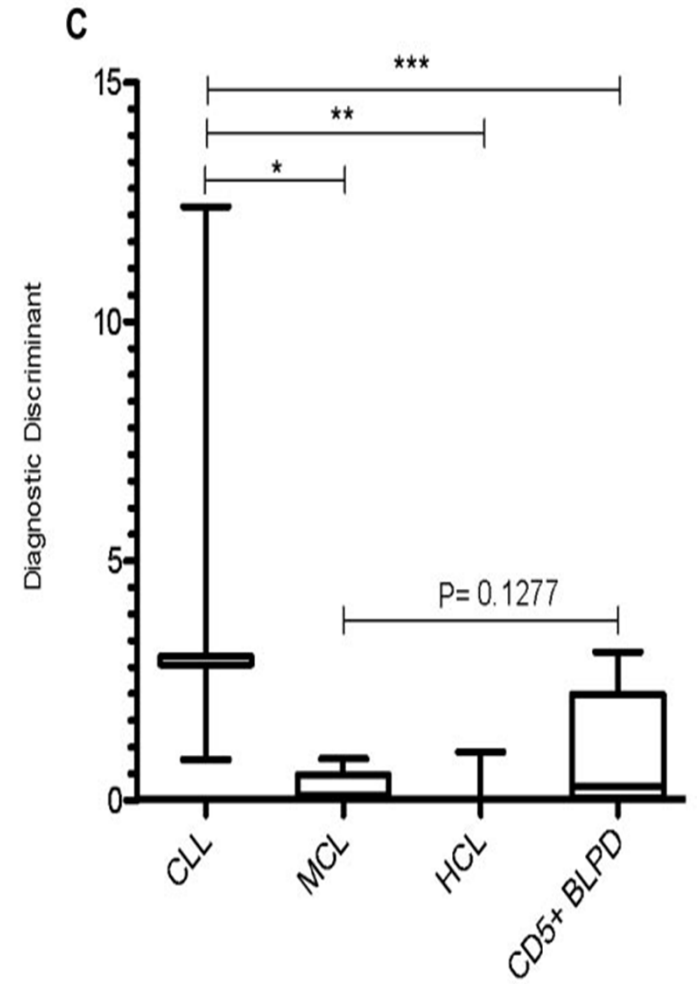


	CLL	MCL	HCL	B-LPD
mini score=3	107	0	0	0
mini score=2	6	2	2	7
mini score=1	0	6	0	20
mini score=0	0	0	0	12

X

CD23r	LLC	MCL
>0,80	97%	12%
<0,80	0,80%	87%

## Diagnostic discriminant



## Conclusion

- dans le sang circulant, l'expression de CD160 est restreinte aux lymphocytes NK et aux cellules T cytotoxiques. Nous n'avons pas détecté de protéine ou de transcrit dans les cellules B normales quel que soit l'état de maturation.
- L'immunophénotypage pour le diagnostic de ces pathologies tend à devenir plus complexe . L'inclusion de CD160 permet de simplifier le travail et donner une plus grande robustesse.
- Cette restriction d'expression au niveau des cellules B tumorales fait de CD160 un excellent marqueur pour le suivi des patients en traitement (minimal residual disease).

# Remerciements

- Professeur Hervé Curé, Directeur de l'Institut Jean Godinot, Reims.
- Dr Armand Bensussan, Directeur de l'Institut de la peau/unité INSERM U976, Paris
- Dr Samir Agrawal, Haemato-oncology unit, St Bartholomew Hospital and Queen Mary University of London.