

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.

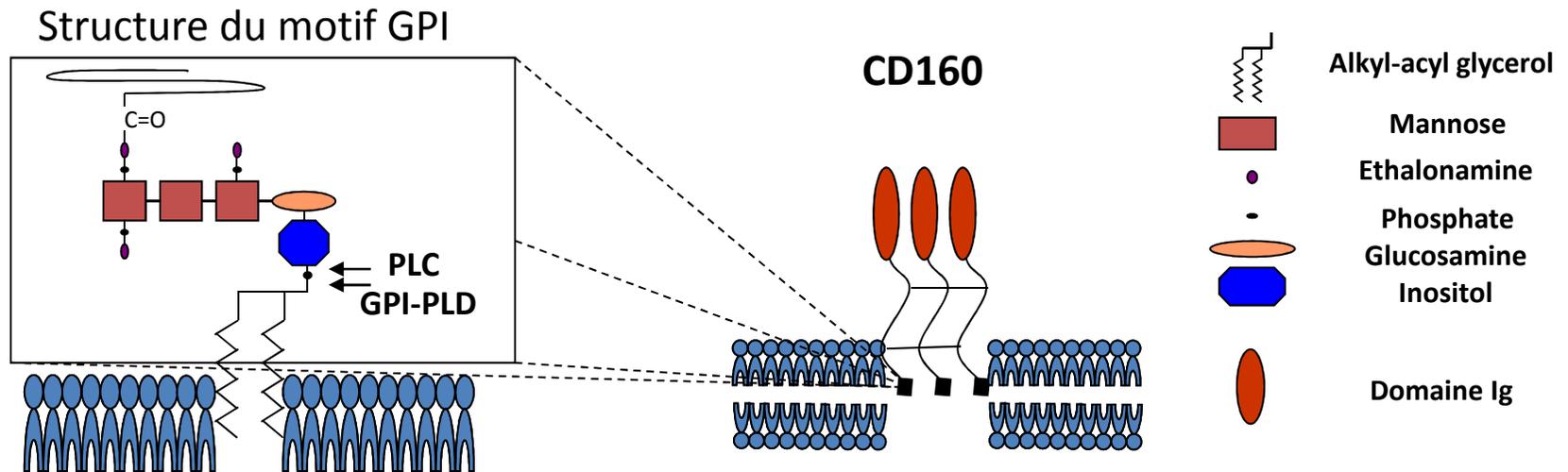
→ Reconnaît les molécules HLA classiques comme HLA-A ou HLA-C et les molécules HLA non classiques comme HLA-G. HVEM (herpes virus entry mediator) a été décrit aussi comme un ligand pour CD160 (Cai G et al., Nature Immunol, 2008).

A) Peptide signal

MLLEPGRGCCALAILLAIVDIQSGGCINITSSASQEGTRLNLI**CT**VVWHKKEEAEGFVVFL**CK**DRSGD**C**SPETSLKQLRLKRDGPIDGVGEISS
QLMFTISQVTPPLHSGTYQ**CC**ARSQKSGIRLQGHFFSILFTETGNYTVTGLKQRQHLEFSHNEGTLSSG**FLQEKVWVMLVTS**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⁺ CD28⁻
 - TCR $\gamma\delta$
 - Une sous population de LT CD4⁺ (dans la peau) et dans le sang périphérique (Cai G et al., Nature Immunol, 2008).
- Présent à la surface des cellules NK CD56^{dim} 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 γ , le TNF α 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⁺

↳ CD160 participe au processus cytotoxique dans les lymphocytes T CD8⁺ CD28⁻ 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).

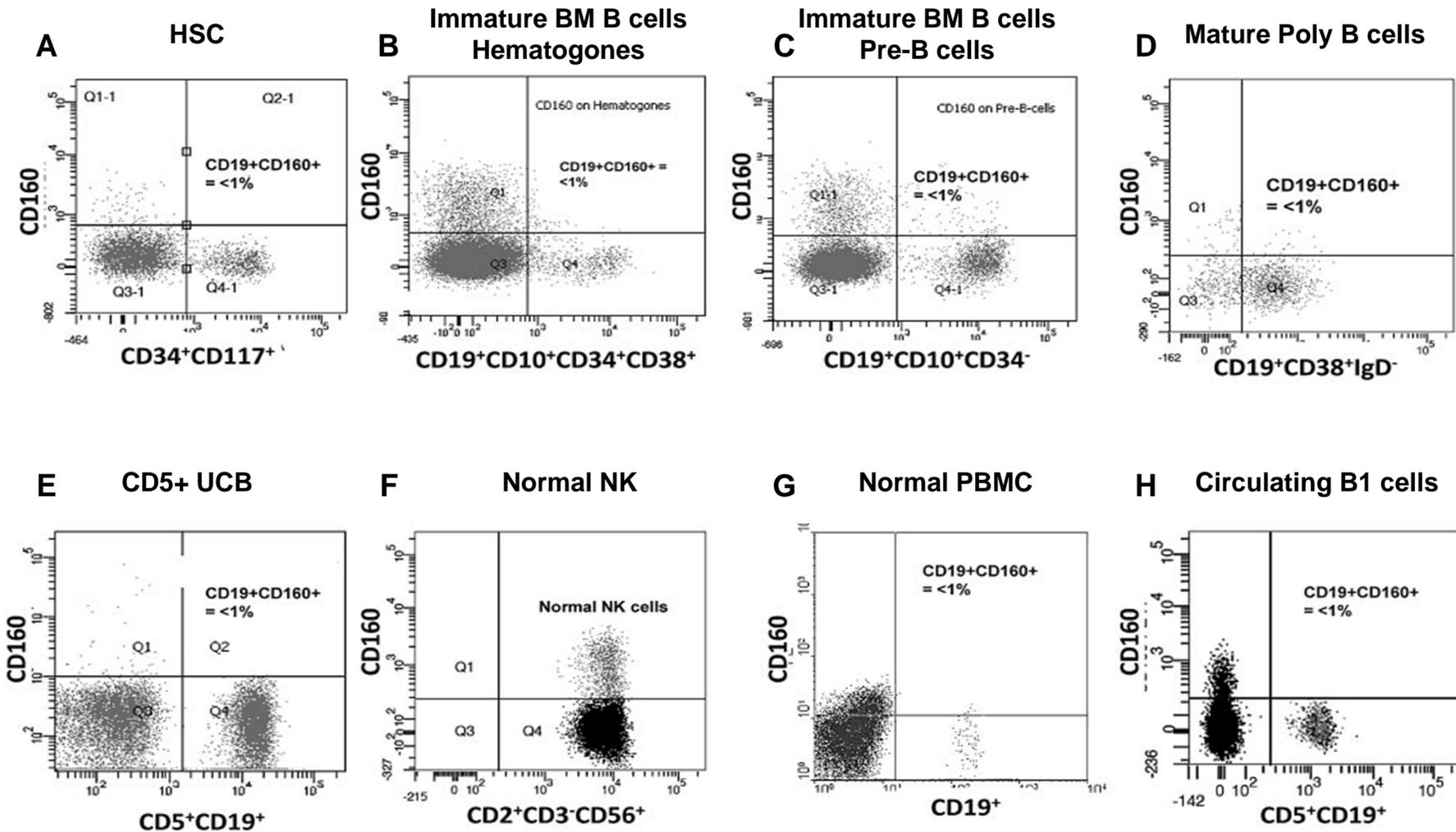
Differential and Tumour-Specific Expression of CD160 **in B-cell malignancies**

Jerome Giustiniani¹, Timothy W. Farren^{2,3}, Jacky Bernard¹, Hervé Curé¹, Armand Bensussan^{1,4} and Samir G. Agrawal^{2,3}

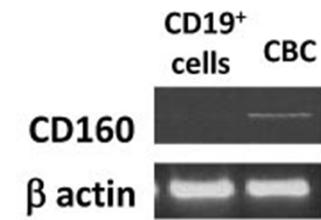
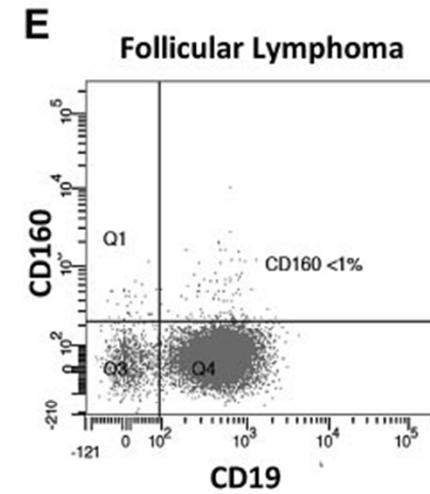
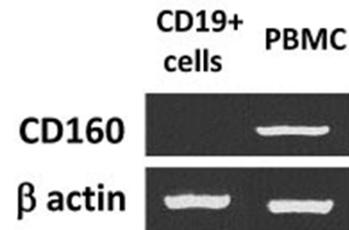
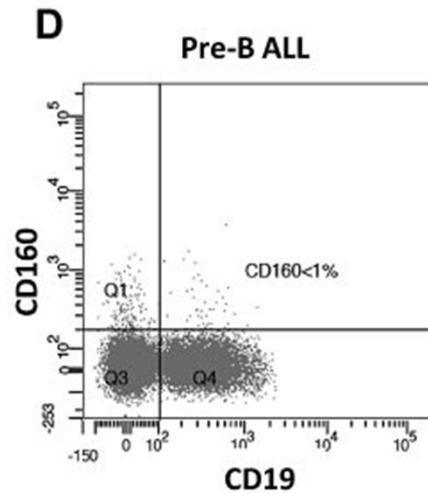
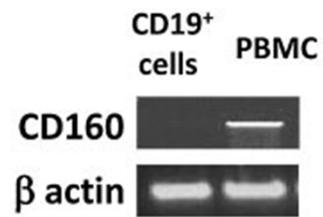
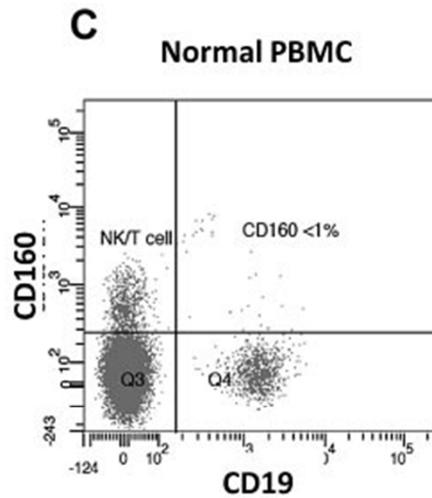
¹Laboratoire de Thérapie Cellulaire. Institut Jean Godinot, 1 Avenue du Général Koenig, B.P 171 51056 Reims France; ²Division of Haemato-Oncology and Immunophenotyping Section, Department of Haematology, St Bartholomew's and Royal London Hospital; ³Blizard Institute of Cell and Molecular Sciences, Queen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

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

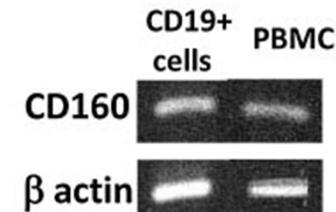
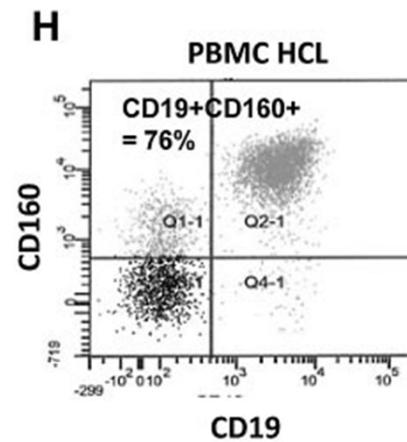
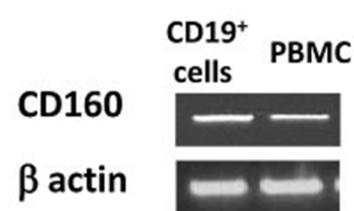
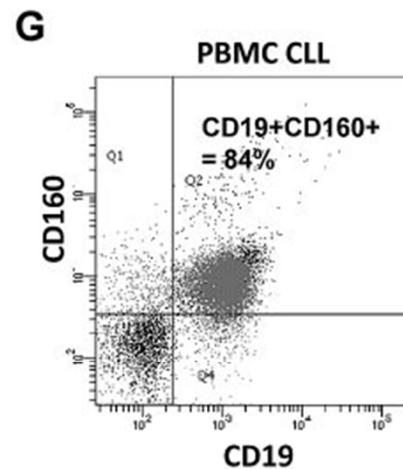
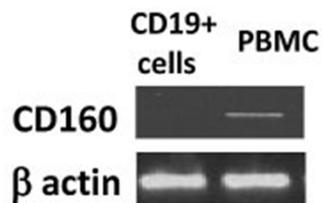
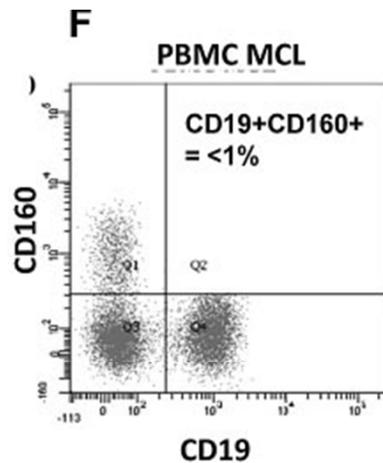
Expression de CD160 à la surface des lymphocytes B normaux ?



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.

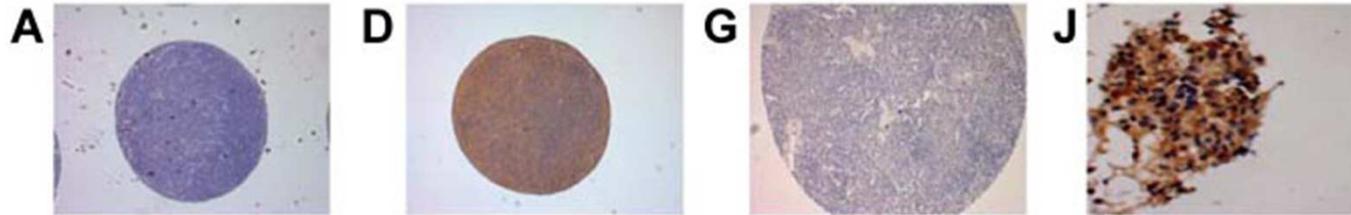
CLL Control

CD160 CLL

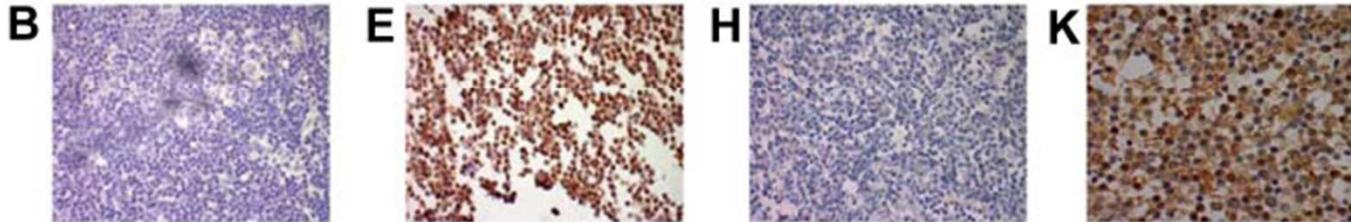
CD160 MCL

CD160 HCL

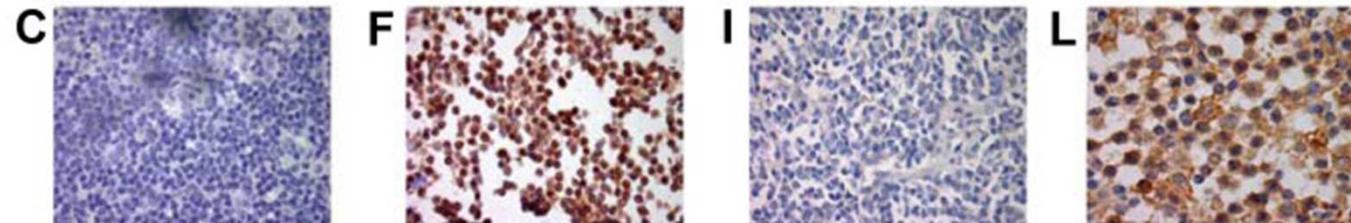
X5



X20



X63

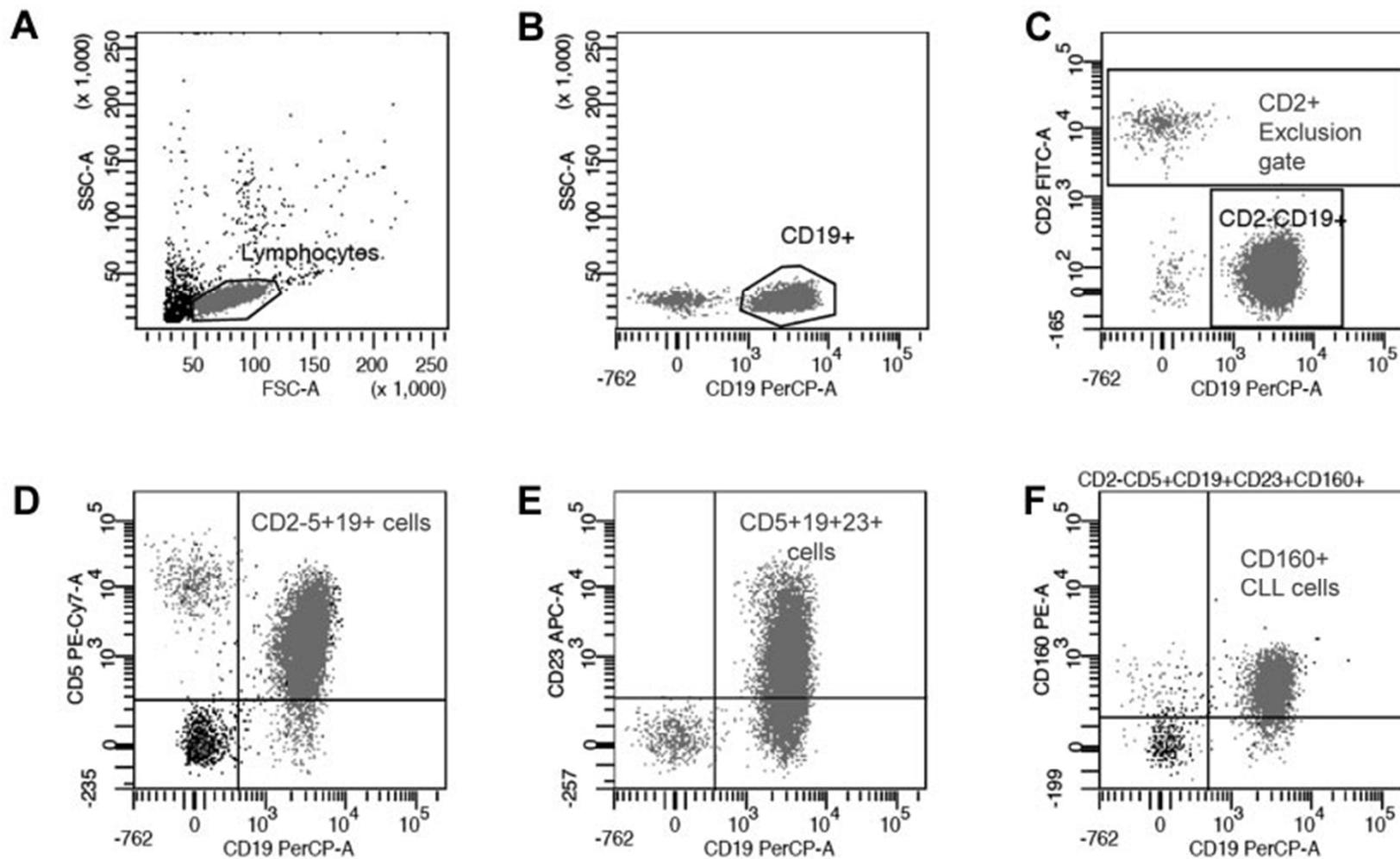


85/88 des
ganglions sont
CD160+

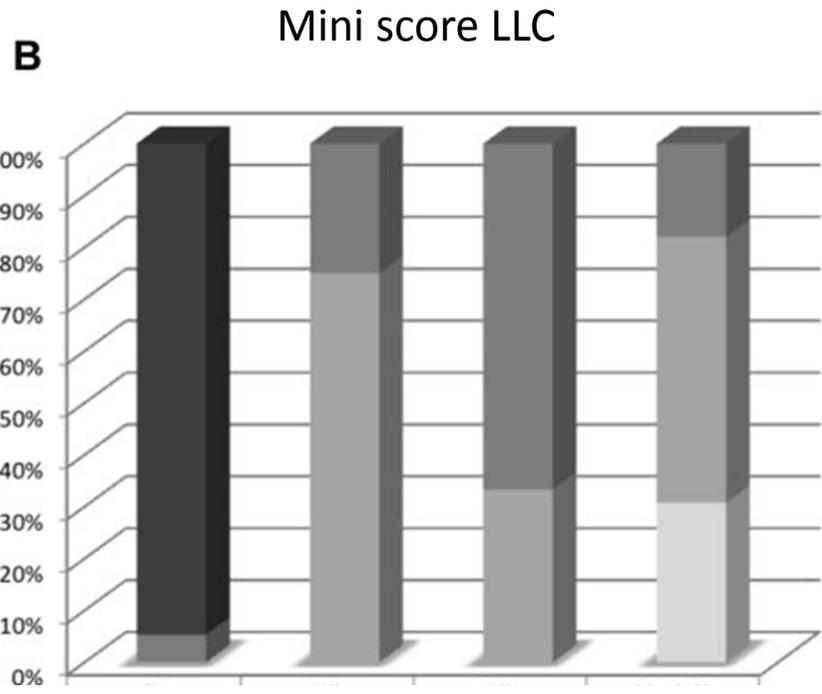
3/97 des
ganglions sont
CD160+

2/2 des
biopsies sont
CD160+

CD160-Flow cytometry assay



CD160 CLL mini score

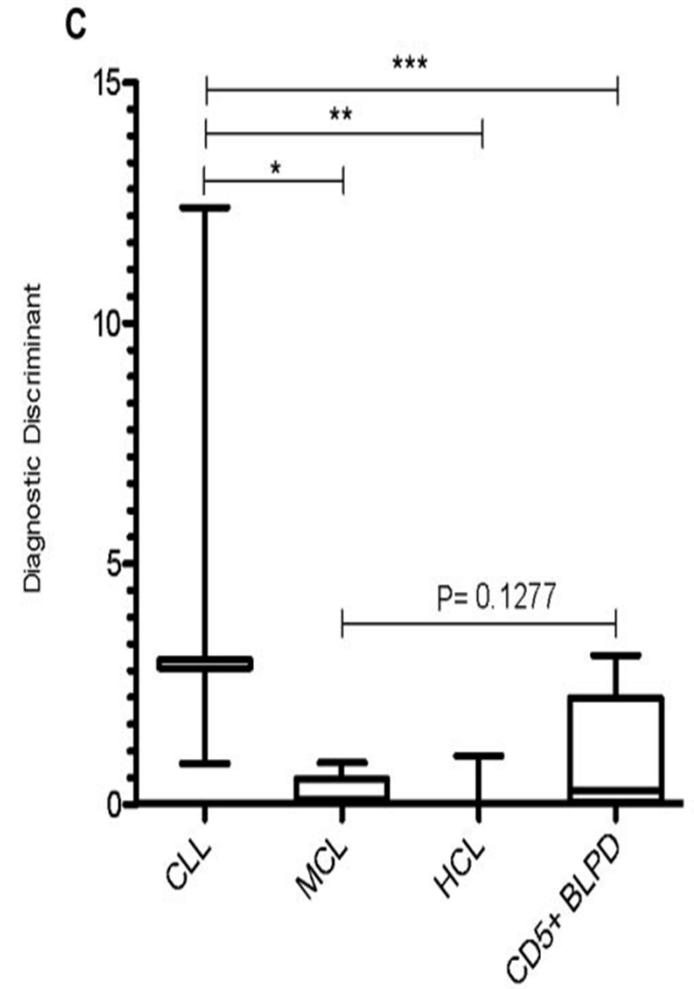


	CLL	MCL	HCL	B-LPD
mini score=3	107	0	0	0
mini score=2	6	2	2	7
mini score=1	0	6	0	20
mini score=0	0	0	0	12

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.