



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 28 juillet 2016

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 1er août 2016, 21:00 heure locale

Pas de plaquettes, pas de réponse immunitaire

Des chercheurs ont découvert le rôle primordial d'une protéine générée par les plaquettes et les vaisseaux sanguins pour lutter contre les virus

Lorsqu'un virus attaque notre organisme, une inflammation se crée dans la zone touchée, ce qui déclenche le processus de défense immunitaire de notre corps. Les globules blancs (tels que les neutrophiles et les monocytes inflammatoires) sont mobilisés rapidement sur le lieu de l'inflammation. Jusqu'à maintenant, il était prouvé que les neutrophiles étaient les premiers défenseurs à arriver sur place. Mais aujourd'hui, des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) ont découvert que leur recrutement sur les lieux de l'attaque virale repose sur une population de monocytes patrouilleurs, dits «résidents», et sur une protéine nommée CCN1, produite par les plaquettes et par l'endothélium (le vaisseau sanguin). Sans elle, les défenseurs ne sont plus recrutés pour combattre le virus. Cette découverte, à lire dans la revue *PNAS*, ouvre le champ à de nouvelles thérapies possibles dans les traitements antiviraux.

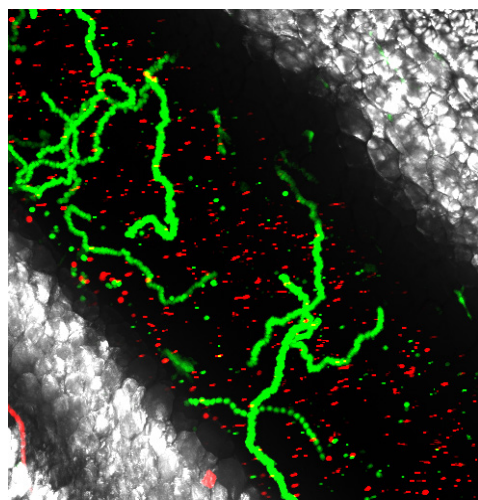
En cas d'agression, les globules blancs quittent la circulation sanguine et migrent dans le tissu au niveau du site inflammatoire. Les neutrophiles sont les premiers à être recrutés en quelques heures, suivis des monocytes inflammatoires qui arrivent en renfort un peu plus tardivement. Les neutrophiles sont ainsi captés à l'endroit où l'endothélium est stressé par l'attaque. Ils adhèrent à sa paroi et migrent ensuite hors du vaisseau afin d'atteindre le tissu lésé et combattre l'infection.

Au repos, l'endothélium est sans cesse parcouru par les monocytes résidents chargés de patrouiller le moindre recoin des vaisseaux sanguins pour vérifier leur intégrité, tels des sentinelles. A ce jour, la capacité des monocytes résidents à patrouiller les vaisseaux sanguins dans l'initiation de l'inflammation n'avait jamais été mise en évidence.

Une nouvelle protéine identifiée

Des chercheurs du Département de pathologie et immunologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE se sont interrogés sur le rôle des monocytes résidents dans l'initiation de l'inflammation: participent-ils au recrutement des neutrophiles et des monocytes inflammatoires ? Et existe-t-il une molécule impliquée dans leur fonction de patrouilleurs ? «A l'aide de la microscopie intravitale, une technique qui permet de suivre l'activité des cellules dans le sang en temps réel, nous avons observé qu'à l'état de repos, l'endothélium produit une protéine appelée CCN1 qui tapisse la face interne du vaisseau sanguin. Si nous bloquons l'activité de cette protéine, tout le travail de patrouilleurs effectué par les monocytes résidents est perturbé. En effet, ceux-ci se déplacent dès lors plus lentement le long des vaisseaux sanguins et négligent les endroits à surveiller. Nous avons donc découvert que CCN1 fournit un support moléculaire pour un déplacement efficace des monocytes résidents», explique Yalin Emre, co-auteur de l'étude.

Les chercheurs ont ainsi constaté l'importance de la protéine CCN1 à l'état de repos. Mais lorsque l'organisme est attaqué par un virus, joue-t-elle éga-



Déplacement des monocytes résidents (vert) et des neutrophiles (rouge) dans un vaisseau sanguin chez la souris à l'état de repos. Les cellules qui patrouillent sur la paroi du vaisseau sanguin apparaissent comme des traînées, alors que les cellules transportées dans la circulation sanguine apparaissent comme des points isolés.

©Yalin Emre, UNIGE

lement un rôle ? En créant une inflammation des vaisseaux sanguins à l'aide d'un agent mimant une infection virale chez la souris, les scientifiques ont observé que le taux de CCN1 fixé à l'endothélium quadruple en 20 minutes, celui des monocytes patrouilleurs triple en 30 à 60 minutes, alors que les neutrophiles arrivent sur le lieu de l'inflammation 120 minutes après le déclenchement de l'attaque virale. «En bloquant l'activité de CCN1 pendant l'inflammation, nous avons constaté que le recrutement des monocytes patrouilleurs et des neutrophiles était supprimé, ce qui confirme l'importance du rôle de cette protéine dans les premiers temps de l'inflammation», ajoute Yalin Emre. C'est la première fois que l'on découvre que des monocytes, en l'occurrence les monocytes patrouilleurs, sont mobilisés avant les neutrophiles. Mais contrairement aux neutrophiles, ils s'accumulent sur la face interne du vaisseau et ne sortent pas dans le tissu environnant. Au lieu de cela, ces monocytes patrouillent méticuleusement le long de l'endothélium et produisent des molécules responsables de l'attraction et du recrutement des neutrophiles.

A l'origine de l'action de défense : les plaquettes

Il s'agissait encore d'expliquer comment le taux de CCN1 quadruplait aussi rapidement en cas de lésion. «Grâce à la microscopie intravitale, nous avons vu qu'en temps normal les monocytes patrouilleurs n'établissent pas de contact avec les plaquettes. Celles-ci circulent donc librement dans le sang. Mais dès qu'il y a une inflammation, les plaquettes interagissent directement avec les monocytes patrouilleurs et libèrent également la protéine CCN1 qui vient se fixer sur l'endothélium, d'où cette forte augmentation», explique le chercheur. L'augmentation du taux de CCN1 est absolument indispensable dans le recrutement des monocytes résidents et dans leur activité de patrouillage. En cas d'attaque virale et en l'absence de plaquettes dans le sang, le niveau de CCN1 n'augmente plus, supprimant de ce fait le recrutement des monocytes patrouilleurs, qui eux-mêmes, dès lors, n'appellent plus ni les neutrophiles, ni les monocytes inflammatoires. «Nous avons donc découvert l'élément premier de la cascade de recrutement de nos défenses immunitaires. Sans plaquette, nous sommes démunis pour la mise en place de nos défenses, du moins dans les premiers instants de l'inflammation», conclut Yalin Emre.

CCN1 est donc indispensable tant pour guider les troupes de patrouilleurs, que pour déclencher la réponse immunitaire immédiate en cas d'attaque virale. Ceci ouvre la voie à de nouvelles thérapies possibles dans le traitement antiviral. En effet, jusqu'à présent, les chercheurs se fixaient principalement sur les cellules (lymphocytes, cellules NK, neutrophiles, macrophages) détectées dans les tissus infectieux pour tenter de combattre les virus. A présent, ils pourront également se baser sur le rôle des monocytes patrouilleurs, mais aussi sur celui de CCN1 et sur les plaquettes.

contact

Yalin Emre

022 379 57 35

yalin.emre@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch