

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par A\*STAR, Cancer Research UK (C13329/A21671), la Fondation pour la recherche médicale (FRM, DEQ20180839586), le Cancéropôle Grand Sud-Ouest ainsi que par la Recherche intégrée sur le cancer à Bordeaux (SIRIC, BRIO). Nous remercions le Dr Son Le Tran pour son image de la matrice extracellulaire, ainsi que le Bordeaux Imaging Center pour son aide dans l'acquisition de l'image de microscopie électronique.

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

1. Juin A, Billottet C, Moreau V, et al. Physiological type I collagen organization induces the formation of a novel class of linear invadosomes. *Mol Biol Cell* 2012 ; 23 : 297-309.
2. Mouw JK, Ou GG, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 771-85.
3. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* 2010 ; 123 : 4195-200.
4. Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : 3028.
5. Lu P, Takai K, Weaver VM, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 ; 3 : a005058.
6. Nguyen AT, Chia J, Ros M, et al. Organelle specific O-glycosylation drives MMP14 activation, tumor growth, and metastasis. *Cancer Cell* 2017 ; 32 : 639-53.
7. Gill DJ, Tham KM, Chia J, et al. Initiation of GalNAc-type O-glycosylation in the endoplasmic reticulum promotes cancer cell invasiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : E3152-61.
8. Ros M, Nguyen AT, Chia J, et al. ER-resident oxidoreductases are glycosylated and trafficked to the cell surface to promote matrix degradation by tumour cells. *Nat Cell Biol* 2020 ; 22 : 1371-81.
9. Gupta GS. Lectins in quality control: calnexin and calreticulin. In : *Animal lectins: form, function and clinical applications*. New York : Springer, 2012 ; 29-56.
10. Ezzoukhry Z, Henriot E, Cordelières FP, et al. Combining laser capture microdissection and proteomics reveals an active translation machinery controlling invadosome formation. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 2031

## NOUVELLE

### Réparation tissulaire : le rôle clé de l'annexine A1 dans le contrôle de la réaction inflammatoire

Gaëtan Juban, Rémi Mounier

Institut NeuroMyoGène,  
Université Claude Bernard Lyon  
1, CNRS UMR5310, Inserm U1217,  
Université Lyon, 8 avenue Rockefeller,  
69008 Lyon, France.  
[gaetan.juban@univ-lyon1.fr](mailto:gaetan.juban@univ-lyon1.fr)  
[remi.mounier@univ-lyon1.fr](mailto:remi.mounier@univ-lyon1.fr)

► Une réponse inflammatoire efficace est une composante nécessaire de la réaction aux infections et aux lésions tissulaires. L'homéostasie tissulaire exige que ce processus se déroule de façon appropriée et cesse dans une certaine temporalité [1]. Une réponse inflammatoire d'intensité excessive, ou qui se prolonge anormalement et devient chronique, caractérise diverses maladies, telles que le sepsis, le diabète ou la polyarthrite rhumatoïde [1].

#### Le muscle strié squelettique : un modèle d'étude de la réparation tissulaire

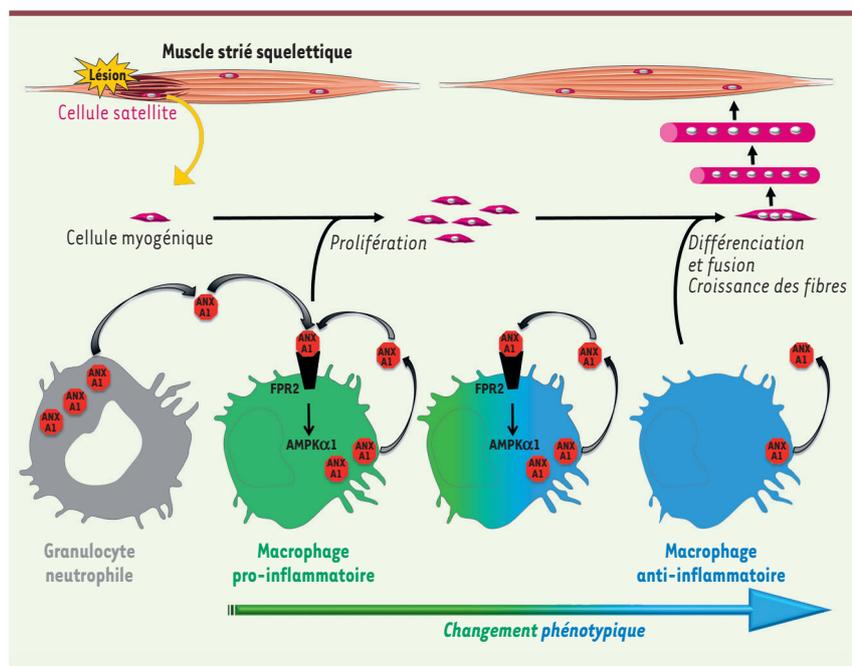
Le muscle strié squelettique est un tissu contractile principalement composé de cellules multinucléées : les fibres musculaires. Il constitue un excellent modèle d'étude de la réparation tissulaire car il est capable de se régénérer complètement grâce à des cellules souches localisées à la périphérie des fibres musculaires : les cellules

satellites [2]. A l'état basal, ces cellules sont quiescentes. Après une lésion, elles s'activent, prolifèrent, se différencient, puis fusionnent pour former de nouvelles fibres. Ce processus de régénération dépend fortement de l'interaction des cellules satellites avec d'autres types de cellules, parmi lesquelles les cellules de l'inflammation (i.e., granulocytes neutrophiles et monocytes), qui infiltrent rapidement le tissu endommagé [3]. Les monocytes se différencient en macrophages pro-inflammatoires, qui phagocytent les fibres musculaires endommagées et favorisent la prolifération des cellules satellites [4]. Ils changent ensuite de phénotype pour devenir des macrophages anti-inflammatoires stimulant la fusion des cellules myogéniques, et favorisent ainsi la formation des nouvelles fibres musculaires et la régénération du tissu musculaire [5]. Ce changement de statut inflammatoire, en partie contrôlé par la protéine enzymatique AMPK (AMP-activated kinase), est

un évènement crucial du processus de régénération [6], et son altération est associée à des maladies telles que les myopathies dégénératives [7].

#### L'AMPK n'est pas uniquement un senseur énergétique

À l'instar des HIF (hypoxia-inducible factors) et des PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), l'AMPK est un senseur énergétique de la cellule [8]. Cette protéine hétérotrimérique est composée d'une sous-unité catalytique ( $\alpha$ ) et de deux sous-unités régulatrices ( $\beta$  et  $\gamma$ ). Elle est activée par les kinases LKB1 (liver kinase B1) et CaMKK $\beta$  (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase  $\beta$ ), ainsi que par la variation des concentrations cellulaires d'AMP, d'ATP, d'ADP ou de glycogène. Son rôle dans différents processus métaboliques est bien documenté. L'AMPK est aussi impliquée dans le cycle et la polarité cellulaires [8]. Récemment, son implication dans la modulation des



**Figure 1. Modèle pour l'action de l'annexine A1 au cours de la régénération du muscle strié squelettique.** Après une lésion musculaire, les cellules souches musculaires (cellules satellites) sont activées. Parallèlement, le tissu endommagé est infiltré par les granulocytes neutrophiles et les monocytes. Ces derniers se différencient en macrophages pro-inflammatoires favorisant la prolifération des cellules satellites. L'annexine A1 (ANX A1), produite à la fois par les granulocytes neutrophiles et les macrophages pro-inflammatoires, se fixe sur le récepteur FPR2 présent sur les macrophages pro-inflammatoires et induit la phosphorylation de la protéine kinase AMPK (AMP-activated kinase). L'enzyme AMPK, ainsi activée, promeut l'acquisition du phénotype anti-inflammatoire par les macrophages, une étape cruciale pour stimuler la fusion des cellules myogéniques et la formation des nouvelles fibres musculaires.

processus inflammatoires a été mise en évidence dans différents contextes : infection, inflammation aiguë non infectieuse, et inflammation chronique. Nous avons précédemment montré que l'AMPK agit comme un signal intracellulaire permettant l'acquisition, par les macrophages, d'un phénotype anti-inflammatoire favorisant la résolution de l'inflammation et la régénération du muscle squelettique après une lésion aiguë ou chronique [6]. En revanche, l'élément extracellulaire déclencheur de cette transformation phénotypique des macrophages restait jusqu'à présent mal compris.

#### L'acquisition du statut inflammatoire des macrophages est contrôlée par la voie de signalisation annexine1/FPR2/AMPK

L'annexine A1 est une protéine produite principalement par les leucocytes et les cellules stromales. Elle est sécrétée dans le milieu extracellulaire et se lie au récepteur FPR2 (*formyl peptide receptor 2*), un récepteur membranaire couplé aux protéines G [9]. L'annexine A1 est un acteur majeur de la résolution de l'inflammation par son implication dans le

contrôle de l'apoptose des granulocytes neutrophiles, le recrutement des monocytes et la phagocytose des macrophages [10]. En outre, elle promeut l'acquisition par les macrophages d'un phénotype anti-inflammatoire dans des modèles *in vitro* d'arthrite rhumatoïde [11] et de croissance tumorale [12].

Afin de caractériser le mécanisme par lequel l'annexine A1 intervient dans ce changement phénotypique des macrophages, des modèles de différenciation *in vitro* de macrophages dérivés de la moelle osseuse murine ou de sang humain ont été utilisés [13]. Ces expériences ont permis de montrer que l'annexine A1 favorise l'acquisition du phénotype anti-inflammatoire par les macrophages en se liant au récepteur FPR2 et en induisant la phosphorylation de la protéine AMPK. En effet, des macrophages dans lesquels le gène codant le récepteur FPR2 ou celui codant la sous-unité  $\alpha 1$  de l'AMPK a été inactivé, ne sont plus sensibles à l'action de l'annexine A1. Ces résultats ont été confirmés *in vivo* dans un modèle murin de lésion du muscle *tibialis anterior* induite par une injection de cardiotoxine (une toxine de venin de serpent).

En effet, une proportion significative des macrophages pro-inflammatoires ne produisant plus d'annexine A1 ou n'exprimant plus son récepteur FPR2 ont perdu la capacité d'acquies les propriétés anti-inflammatoires indispensables à la résolution de l'inflammation. La perte de ce changement phénotypique des macrophages est associée à un défaut de régénération musculaire.

#### L'annexine A1 : un acteur clé de la régénération du muscle strié squelettique

En utilisant le même modèle murin, nous avons montré qu'au cours de la régénération musculaire, l'annexine A1 est produite dès le début de la réponse inflammatoire, d'abord par les granulocytes neutrophiles, puis par les macrophages pro-inflammatoires [13]. Remarquablement, l'inactivation du gène codant l'annexine A1 (*AnxA1*), ou celle du gène *Fpr2* codant son récepteur, chez la souris, altère la régénération musculaire après une blessure. L'inactivation du gène *AnxA1* restreinte aux cellules myéloïdes a le même effet, confirmant leur rôle dans la production de l'annexine A1 néces-

saire à la régénération musculaire. De plus, des expériences *in vitro* ont permis de confirmer que les effets de l'annexine A1 au cours de la régénération musculaire sont principalement dus aux macrophages. En effet, alors qu'un traitement direct des cellules myogéniques avec l'annexine A1 est sans effet sur leur fusion, celle-ci est stimulée par le milieu conditionné issu de macrophages traités avec l'annexine A1. Cet effet est perdu lorsque le milieu conditionné est issu de macrophages dans lesquels le gène codant la sous-unité  $\alpha 1$  de l'AMPK a été inactivé, confirmant le rôle prépondérant de l'AMPK dans ce processus. Les résultats de cette étude effectuée sur un modèle de lésion musculaire ont montré l'importance de l'activation de la voie de signalisation ANXA1/FPR2/AMPK dans les macrophages, *via* une production paracrine et autocrine de l'annexine A1, pour la résolution de l'inflammation,

permettant la réparation tissulaire après une lésion (Figure 1). Ils ouvrent ainsi la voie à une recherche de nouveaux traitements contre des maladies caractérisées par une inflammation excessive ou chronique, telles que le sepsis ou les myopathies dégénératives.  $\diamond$

### Tissue repair: Key role of annexin A1 in the control of inflammatory response

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Perretti M, Leroy X, Bland EJ, et al. Resolution pharmacology: opportunities for therapeutic innovation in inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2015 ; 36 : 737-55.
2. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev* 2013 ; 93 : 23-67.
3. Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology* 2014 ; 219 : 172-8.
4. Saclier M, Cuvellier S, Magnan M, et al. Monocyte/macrophage interactions with myogenic precursor cells during skeletal muscle regeneration. *FEBS J* 2013 ; 280 : 4118-30.

5. Arnold L, Henry A, Poron F, et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into anti-inflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 1057-69.
6. Mounier R, Theret M, Arnold L, et al. AMPK $\alpha 1$  regulates macrophage skewing at the time of resolution of inflammation during skeletal muscle regeneration. *Cell Metab* 2013 ; 18 : 251-64.
7. Juban G, Saclier M, Yacoub-Youssef H, et al. AMPK Activation regulates LTBP4-dependent TGF- $\beta 1$  secretion by pro-inflammatory macrophages and controls fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Rep* 2018 ; 25 : 2163-76.
8. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev* 2011 ; 25 : 1895-908.
9. Perretti M, Dalli J. Exploiting the annexin A1 pathway for the development of novel anti-inflammatory therapeutics. *Br J Pharmacol* 2009 ; 158 : 936-46.
10. Lim LH, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule. *FASEB J* 2007 ; 21 : 968-75.
11. Rhys HI, Dell'Accio F, Pitzalis C, et al. Neutrophil microvesicles from healthy control and rheumatoid arthritis patients prevent the inflammatory activation of macrophages. *EBioMedicine* 2018 ; 29 : 60-9.
12. Moraes LA, Kar S, Foo SJ, et al. Annexin-A1 enhances breast cancer growth and migration by promoting alternative macrophage polarization in the tumour microenvironment. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 17925.
13. McArthur S, Juban G, Gobetti T, et al. Annexin A1 drives macrophage skewing to accelerate muscle regeneration through AMPK activation. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 1156-67.

## NOUVELLE

### Des lymphocytes « très spéciaux » ciblent des antigènes du soi dans l'hépatite auto-immune

Sarah Habes<sup>1</sup>, Jérôme Gournay<sup>1</sup>, Pierre Milpied<sup>2</sup>, Sophie Conchon<sup>3</sup>, Amédée Renand<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service d'hépto-gastro-entérologie et assistance nutritionnelle, CHU de Nantes, Place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes, France.

<sup>2</sup>Aix Marseille université, CNRS UMR 7280, Inserm U1104, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, CIML, Parc scientifique et technologique de Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09 France.

<sup>3</sup>Université de Nantes, CHU de Nantes, Inserm UMR1064, Centre de recherche en transplantation et immunologie (CRTI), ITUN, 30 boulevard Jean Monnet, 44000 Nantes, France. [Sophie.conchon@univ-nantes.fr](mailto:Sophie.conchon@univ-nantes.fr)

> L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire chronique du foie, qui survient à tout âge, avec une prédominance féminine. Elle concerne environ 2/10 000 habitants en Europe [1]. L'attaque des hépatocytes par le système immunitaire va provoquer l'apparition de signes cliniques pouvant aller de symptômes peu spécifiques tels que l'asthénie (fatigue) à une atteinte hépatique aiguë (ictère, signes d'insuffisance hépatocellulaire), ou pouvant d'emblée témoigner de l'existence d'une cirrhose. Trois critères immu-

nologiques caractérisent cette maladie : l'hypergammaglobulinémie, la présence d'auto-anticorps ciblant des antigènes du soi, et la présence de cellules immunitaires dans le foie (hépatite d'interface). Par leur cytotoxicité, les auto-anticorps jouent un rôle néfaste, notamment en favorisant la destruction des cellules exprimant l'antigène du soi contre lequel ils sont dirigés. La présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN) et anti-muscles lisses (AML) caractérise l'hépatite auto-immune de type 1 ; la présence d'anti-

corps anti-SLA (*soluble liver antigen*), plus rare mais spécifique de l'hépatite auto-immune de type 1, est associée à un moins bon pronostic. La présence d'anticorps anti-LKM1 (*liver kidney microsome 1*) caractérise l'hépatite auto-immune de type 2.

L'existence d'une hépatite d'interface lors de l'analyse histologique de la biopsie hépatique est requise pour le diagnostic d'hépatite auto-immune. Elle est la résultante d'une infiltration massive de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, de lym-