



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 25 novembre 2008

Information presse

Le mécanisme de formation des cellules géantes multinucléées dévoilé

Une équipe de recherche du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (Inserm-CNRS-Université de la Méditerranée) dirigée par Eric Vivier, en collaboration avec un laboratoire d'Oxford, vient de montrer qu'une protéine membranaire appelée DAP12 est nécessaire et suffisante à la formation des cellules géantes multinucléées qui contribuent à l'inflammation chez les patients atteints, entre autres, de tuberculose, de sarcoïdose, de schistosomiase. Sur les sites d'implantation de biomatériaux, ces cellules les dégradent progressivement. Les chercheurs ont montré que DAP12 présente dans les macrophages déclenche une cascade de signaux aboutissant à la synthèse de protéines impliquées dans la fusion. Si cette cascade est inhibée, la formation de ces cellules géantes pourrait être limitée, et les biomatériaux préservés. Les résultats sont publiés dans *Science Signaling*, dernier né de la revue Science.

Les cellules géantes multinucléées sont formées par la fusion de macrophages sur les sites d'inflammation dans certaines pathologies infectieuses ou non ; chez les personnes atteintes de tuberculose, de sarcoïdose (une inflammation des poumons), de schistosomiase (une infection parasitaire) ou encore au niveau des sites d'implantation de biomatériaux. Ces derniers sont destinés à réparer les tissus lésés ou à suppléer des fonctions d'organes déficients, comme les prothèses, les implants, les lentilles ou encore le matériel utilisé en chirurgie.

Les macrophages éliminent les débris cellulaires et les agents pathogènes et sont donc légitimement présents sur les sites infectieux ou d'inflammation. Mais la raison de leur fusion en cellules géantes reste un mystère depuis leur découverte en 1868. Elles semblent entraîner des lésions en cas de tuberculose ou encore pourraient jouer un rôle clé dans l'apparition de la sarcoïdose, une inflammation chronique pulmonaire. En outre, les cliniciens savent que ces cellules ont un effet délétère sur les implants en contribuant à la dégradation des biomatériaux. D'où l'importance de mieux comprendre les mécanismes et signaux qui entraînent la formation de ces cellules afin de pouvoir à terme moduler leur activité.

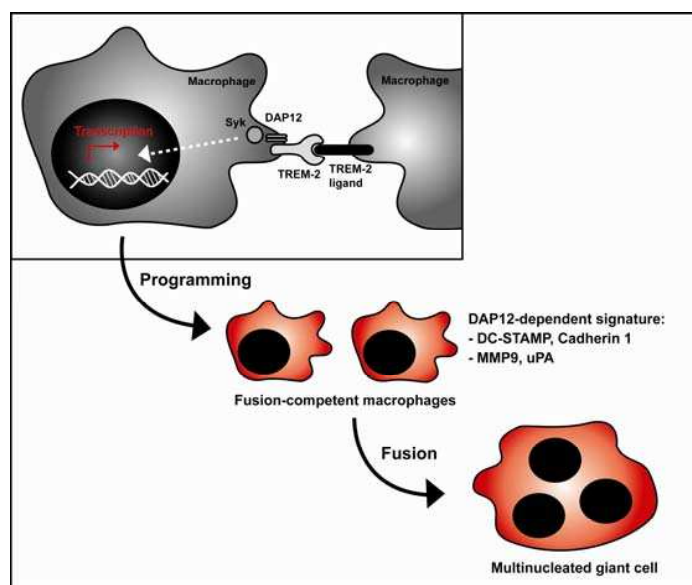
L'équipe d'Eric Vivier, directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, unité Inserm 631, en collaboration avec un laboratoire d'Oxford, vient de mettre à jour ces mécanismes. De précédents travaux avaient montré qu'une protéine transmembranaire DAP12 (aussi appelée KARAP) était très présente dans les cellules immunitaires, dont les macrophages, et qu'elle était impliquée dans la formation des ostéoclastes, des cellules de l'os également obtenues par la fusion de macrophages. Les chercheurs ont donc spontanément orienté leurs travaux vers cette molécule.

Ils ont inactivé le gène codant pour cette protéine chez des souris possédant un implant. Les résultats sont sans appel. Chez ces rongeurs, la quantité de cellules géantes est quasiment nulle autour de l'implant malgré un nombre de macrophages comparable à celui des souris

témoins. A l'inverse, la surexpression de la protéine DAP12 entraîne une formation considérable de cellules géantes *in vitro* et *in vivo*. Les chercheurs ont ensuite poussé plus loin leurs investigations en « disséquant » la voie de signalisation dépendante de DAP12. Ils ont ainsi constaté que cette protéine se lie à un récepteur membranaire du macrophage (TREM2), provoquant l'activation d'une protéine tyrosine kinase Syk. Cette cascade d'événements modifie la régulation de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans la fusion cellulaire comme des récepteurs transmembranaires ou des protéines d'adhésion. Elle stimule en fait l'expression de près de cinq cents gènes et inhibe l'expression d'environ sept cents autres.

Ces travaux ont donc permis de montrer que la protéine DAP12 et la cascade de signaux qu'elle entraîne, sont indispensables à la formation des cellules géantes.

Cette succession d'événements dans la cellule prépare en quelque sorte le macrophage à la fusion en régulant de nombreux gènes codant pour des protéines de fusion.



La protéine DAP12, en reconnaissant le récepteur TREM2 présent sur la membrane du macrophage, active la formation de macrophages géants multinucléés.

« Les protéines impliquées dans cette cascade de signaux, notamment TREM2 et syk, constituent de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes pour traiter les patients atteints de sarcoïdose ou encore préserver l'intégrité des implants, explique Eric Vivier. L'inhibition de la protéine syk est déjà étudiée dans d'autres indications et pourrait donc devenir d'autant plus prometteuse. »

Pour en savoir plus

➤ Source

Essential Role of DAP12 Signaling in Macrophage Programming into a Fusion-Competent State

Laura Helming,1* Elena Tomasello,2,3,4 Themis R. Kyriakides,5,6,7 Fernando O. Martinez,1Toshiyuki Takai,8,9 Siamon Gordon,1 Eric Vivier2,3,4,10

1 SirWilliam Dunn School of Pathology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3RE, UK.

2 Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Université de la Méditerranée, case 906, Campus de Luminy, 13288 Marseille, France.

3 Unité Inserm 631, case 906, Campus de Luminy, 13288 Marseille, France.

4CNRS,UMR6102, case 906, Campus de Luminy, 13288 Marseille, France.

5Vascular Biology and Therapeutics Program, Boyer Center for Molecular Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520, USA.

6Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520, USA.

7Department of Biomedical Engineering, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520, USA.

8Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Seiryō 4-1, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

9Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Corporation (JST), Honcho 4-1-8,

Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan.

10Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, 13385 Marseille, France.

*Present address: Institute of Medical Microbiology, Immunology and Hygiene,

Technical University of Munich, Trogerstrasse 30, 81675 Munich, Germany.

Science Signaling Volume 1 Issue 43 ra11, www.SCIENCESIGNALING.org

DOI: 10.1126/scisignal.1159665

Abstract : <http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sigtrans;1/43/ra11>

➤ **Contact chercheur**

Eric Vivier

Tel: 04 91 26 94 13 - mel: vivier@ciml.univ-mrs.fr (mel de préférence ce 25 novembre)