

Récepteur β_2 -adrénergique et β -arrestines

Les instruments du méningocoque pour le « casse » des méninges

Mathieu Coureuil, Stefano Marullo

> Le méningocoque, l'agent infectieux de la méningite cérébro-spinale, est une bactérie strictement interhumaine, souvent présente à l'état non pathogène dans l'oropharynx de porteurs sains. Son passage dans le sang, qui survient par des mécanismes encore mal compris, lui permet d'adhérer aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux, de les franchir et de coloniser les méninges, causant ainsi une méningite. Des formes septicémiques souvent mortelles s'associent parfois à la méningite et sont responsables d'un choc septique s'installant en quelques heures ; elles sont connues sous le nom de purpura fulminans. Dans ces cas, l'interaction du méningocoque avec les cellules endothéliales des capillaires périphériques provoque une fuite vasculaire diffuse et des phénomènes thrombotiques.

Fixation des méningocoques aux récepteurs β_2 -adrénergiques des capillaires du cerveau

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui permettent au méningocoque de franchir l'endothélium des capillaires cérébraux sont complexes. Après une première interaction avec un récepteur d'adhésion, la bactérie déclenche de multiples signaux dans la cellule endothéliale hôte en activant des récepteurs à la surface. En réponse à l'activation de ces voies de signalisation, la cellule hôte forme de fines protrusions digitiformes de la membrane plasmique contenant de l'actine polymérisée, qui stabilisent les colonies bactériennes à la surface des

cellules endothéliales et leur permettent de résister au flux sanguin [1, 2]. Les signaux déclenchés par le méningocoque aboutissent également à l'accumulation de protéines cellulaires au niveau de la membrane plasmique se trouvant juste en dessous de la colonie bactérienne en train de grossir. Parmi celles-ci figurent des protéines qui assurent l'étanchéité de l'endothélium au niveau des jonctions intercellulaires, comme la VE-cadhérine ou la p120 caténine. La délocalisation de ces protéines d'adhésion aboutit progressivement au relâchement des jonctions intercellulaires juste en dessous de la colonie bactérienne, puis à leur ouverture, permettant à quelques bactéries de passer et d'infecter les méninges [3, 4].

Une étape importante dans la compréhension de ces phénomènes manquait : le ou les récepteurs cellulaires détournés par le méningocoque et les premiers signaux biochimiques d'enclenchement du processus infectieux étaient toujours inconnus. Une étude récente [5] de notre laboratoire a démontré l'existence de deux récepteurs distincts pour le méningocoque. Après fixation sur un premier récepteur d'adhésion, qui reste encore inconnu, la bactérie active un second récepteur, présent à la surface des cellules endothéliales des capillaires du cerveau, le récepteur β_2 -adrénergique (Figure 1). Ce récepteur, qui est physiologiquement activé par l'adrénaline, fait partie de la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, également connus sous le nom de récep-

M. Coureuil : Université Paris Descartes, faculté de médecine, Inserm U1002, Paris, France.

S. Marullo : Université Paris Descartes, faculté de médecine, CNRS UMR 8104, Inserm U1016, Institut Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014, Paris, France. stefano.marullo@inserm.fr

teurs couplés aux protéines G ou RCPG. Le récepteur β_2 -adrénergique activé propage des signaux intracellulaires via la protéine hétérotrimérique Gs qui stimule la production d'AMPc par les adénylates cyclases. Il recrute aussi les β -arrestines, des protéines qui limitent son activité dans le temps et servent de pont moléculaire avec la machinerie d'endocytose cellulaire, ce qui aboutit à l'internalisation du récepteur β_2 -adrénergique via les puits recouverts de clathrine [6, 7]. Les β -arrestines sont également des protéines d'échafaudage capables d'assembler des complexes multimoléculaires et de déclencher des voies de signalisation, comme l'activation des MAP kinases ou celle de la tyrosine kinase Src [8]. C'est justement Src qui constitue un maillon essentiel de la chaîne d'événements déclenchée par la bactérie. L'activation de Src par les β -arrestines induit la phosphorylation de la cortactine, une protéine régulant la polymérisation de l'actine, et la formation des protrusions de la membrane qui protègent la colonie de l'effet dispersant du flux sanguin. Ce sont toujours les β -arrestines qui vont attirer sous la colonie, par interaction directe, les protéines des jonctions intercellulaires déterminant ainsi l'ouverture des espaces intercellulaires sous la colonie.

L'activation « biaisée » du récepteur β_2 -adrénergique par les pili des méningocoques

Une analyse moléculaire fine a permis de comprendre le mécanisme d'activa-



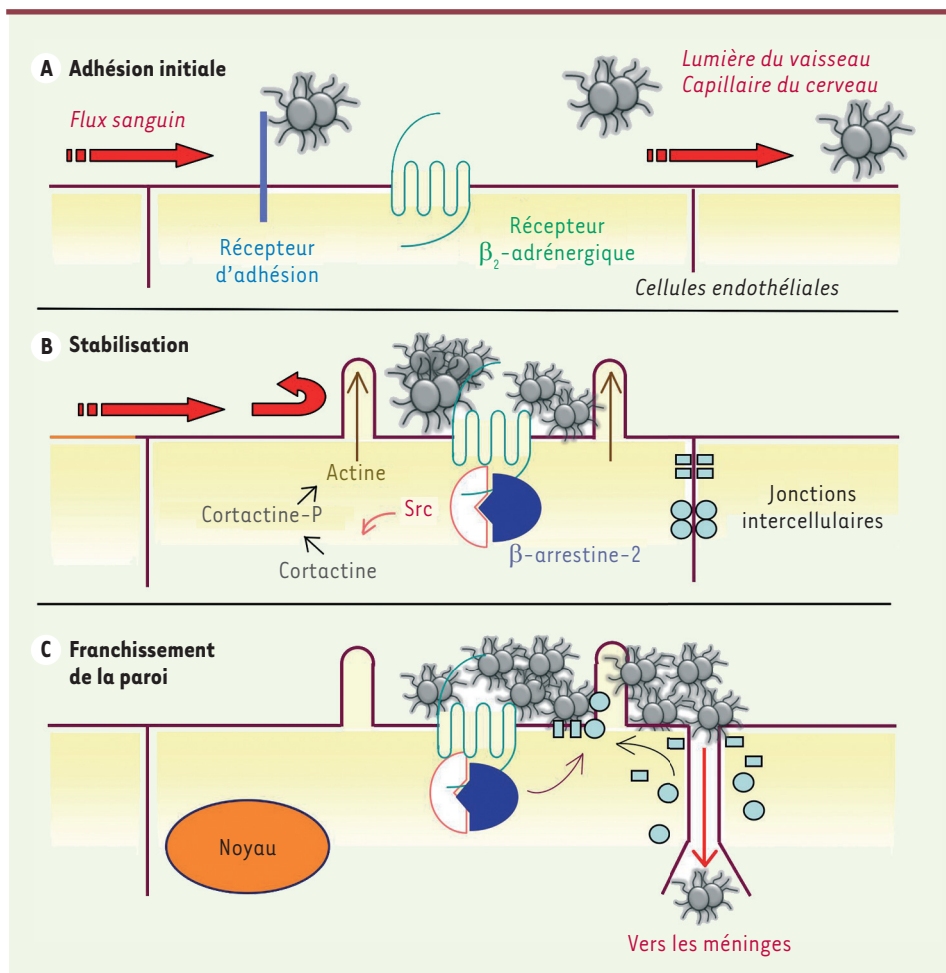


Figure 1. Les trois étapes du franchissement de la barrière endothéliale par le méningocoque. **A.** Les bactéries interagissent initialement avec un récepteur d'adhésion non encore identifié présent à la surface des cellules endothéliales. **B.** L'interaction qui suit avec le récepteur β_2 -adrénergique déclenche une voie de signalisation biaisée vers le recrutement des β -arrestines. Ces dernières fixent et activent la tyrosine kinase Src qui phosphoryle la cortactine qui est alors activée. La cortactine phosphorylée favorise localement la polymérisation de l'actine et donc la formation de bourgeonnements de la membrane plasmique de la cellule hôte qui enchâssent les bactéries de la colonie en expansion et les protègent du flux sanguin. **C.** Les récepteurs et les β -arrestines ne pouvant se dissocier des bactéries, s'accumulent sous la colonie et recrutent localement d'autres protéines de la cellule hôte. L'état d'équilibre biochimique est rompu et progres-

sivement toutes ces protéines s'accumulent aussi sous la colonie, finissant par provoquer la déplétion d'autres compartiments cellulaires. Ainsi, les protéines d'adhésion intercellulaire comme la VE-cadhérine ou la p120 caténine disparaissent des jonctions cellulaires qui deviennent lâches et perméables, pour laisser finalement passer quelques bactéries vers les méninges.

tion du récepteur β_2 -adrénergique par le méningocoque. Cette bactérie possède de longs appendices filamenteux, les *pili* de type 4, qui lui permettent d'interagir avec son environnement et sont indispensables à la pathogénicité [9]. Ces *pili* sont constitués de protéines appelées pilines qui se polymérisent et s'assemblent en faisceaux. Au moins deux pilines, PilE et PilV peuvent interagir avec le récepteur β_2 -adrénergique et sont capables à elles seules d'induire *in vitro* le recrutement des β -arrestines. Côté récepteur, c'est sa région extracellulaire amino-terminale qui est nécessaire et suffisante à l'interaction avec la bactérie. Le transfert de cette région par génie génétique sur un autre RCPG qui n'est pas utilisable par le méningocoque pour déclencher un signal

dans la cellule hôte, rend le récepteur chimère activable par la bactérie. L'activation du récepteur β_2 -adrénergique par le méningocoque est de type allostérique. Elle n'implique pas du tout le site de liaison des ligands naturels du récepteur (le site orthostérique) - qui peut même être occupé par un bloqueur - et provoque vraisemblablement un changement de conformation différent de celui des ligands habituels, mais qui rend tout de même le récepteur capable de recruter les β -arrestines. Il s'agit d'un exemple d'activation biaisée. On entend par ce terme un type d'activation du récepteur qui ne va pas déclencher la totalité de la palette des effets cellulaires possibles, telle qu'observable avec les ligands naturels, mais seulement une fraction de ces

effets. Ainsi le méningocoque n'a aucun effet sur la voie de signalisation passant par la protéine Gs et n'affecte pas le taux d'AMPc intracellulaire.

De façon intéressante, le prétraitement des cellules endothéliales par des agents pharmacologiques capables d'induire l'internalisation du récepteur β_2 -adrénergique inhibe quasi-complètement la formation des protrusions cellulaires stabilisant les colonies de méningocoque et l'ouverture des espaces intercellulaires. Ce phénomène est dû à l'internalisation du récepteur et donc à la diminution du nombre de sites récepteurs disponibles pour la bactérie à la surface des cellules hôtes. Ainsi, à côté de l'antibiothérapie anti-bactérienne traditionnelle, l'utilisation de composés



ciblant le récepteur β_2 -adrénergique et induisant son endocytose pourrait se démontrer utile dans le traitement des formes les plus graves de méningite qui s'accompagnent de choc septique. \diamond

β_2 adrenergic receptor and β -arrestins: the meningococcal instruments to breach meninges

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Eugene E, Hoffmann I, Pujol C, et al. Microvilli-like structures are associated with the internalization of virulent capsulated *Neisseria meningitidis* into vascular endothelial cells. *J Cell Sci* 2002 ; 115 : 1231-41.
2. Mikaty G, Soyer M, Mairey E, et al. Extracellular bacterial pathogen induces host cell surface reorganization to resist shear stress. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000314.
3. Coureuil M, Mikaty G, Miller F, et al. Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. *Science* 2009 ; 325 : 83-7.
4. Coureuil M, Nassif X. La ruse du méningocoque. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 15-7.
5. Coureuil M, Lécuyer H, Scott MGH, et al. Meningococcus hijack a β_2 -adrenoceptor- β -arrestin pathway to cross brain microvasculature endothelium. *Cell* 2010 ; 143 : 1149-60.
6. Scott MG, Benmerah A, Muntaner O, et al. Recruitment of activated G protein-coupled receptors to pre-existing clathrin-coated pits in living cells. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 3552-9.
7. Scott MG, Benmerah A, Marullo S. Endocytose des récepteurs couplés aux protéines G. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 78-83.
8. Luttrell LM, Gesty-Palmer D. Beyond desensitization: physiological relevance of arrestin-dependent signaling. *Pharmacol Rev* 2010 ; 62 : 305-30.
9. Craig L, Pique ME, Tainer JE. Type IV pilus structure and bacterial pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 2004 ; 2 : 363-78.

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable – et croissante – dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |

Signature :



> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales



Chaque mois, avec les articles de référence de m/s

Chaque jour, sur www.medecinesciences.org



m/s médecine/sciences

est indexé dans PubMed/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement m/s - 2011
Mensuel - 10 numéros/an

Abonnez-vous à médecine/sciences

Mon règlement :

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature :

N° de contrôle au dos de la carte

Par chèque à l'ordre de médecine/sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK - Groupe EDP sciences
17, avenue du Hoggar - P.A. de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Je souhaite m'abonner à m/s :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions		Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 192 €	<input type="checkbox"/> 131 €	<input type="checkbox"/> 440,05 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 99 €	<input type="checkbox"/> 78 €	<input type="checkbox"/> 124 €	<input type="checkbox"/> 104 €
UE	<input type="checkbox"/> 254 €	<input type="checkbox"/> 131 €	<input type="checkbox"/> 536,03 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 78 €	<input type="checkbox"/> 214 €	<input type="checkbox"/> 104 €
Reste du monde	<input type="checkbox"/> 254 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 545 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 158 €	<input type="checkbox"/> 66 €	<input type="checkbox"/> 230 €	<input type="checkbox"/> 87 €

* Joindre un justificatif