NOUVELLE

Des signaux adrénérquiques liés au stress affaiblissent les défenses immunitaires antivirales

Élisabeth Wieduwild^{1*}, Clara Daher^{1,2*}, Sophie Ugolini¹

¹Aix Marseille Univ, CNRS, Inserm, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML), Parc scientifique et technologique de Luminy, 163 avenue de Luminy, case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France

²Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR8104, Université de Paris, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France

*Ces auteurs ont contribué de manière équivalente à l'écriture de cet article
ugolini@ciml.univ-mrs.fr

► Les paramètres qui régissent la résistance d'un individu aux infections sont complexes et multiples. Cette complexité est reflétée par l'éventail des tableaux cliniques observés au sein d'une population au cours d'une épidémie. Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la détection et l'élimination des agents infectieux. Cependant, l'efficacité de la réponse de l'hôte aux infections ne se limite pas à la seule réponse produite par les cellules immunitaires, et doit être étudiée de manière plus globale [1]. En particulier, des études récentes ont identifié des voies, jusqu'alors inexplorées, de contrôle de l'immunité par le système neuroendocrinien [2-4].

Chez l'homme, un stress psychique peut, dans certaines circonstances, être associé à un risque supérieur de développer des maladies infectieuses [2, 5], mais les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents sont encore mal compris. L'adrénaline fait partie des médiateurs présents dans la circulation sanguine en situation de stress. Cette hormone, de la famille des catécholamines, est sécrétée dans le sang par les glandes surrénales.

Elle est également synthétisée par les neurones du système nerveux central, où elle agit alors comme un neuromédiateur. L'adrénaline agit en se liant à des récepteurs adrénérquiques, qui sont exprimés par divers types de cellules, dont celles du système immunitaire [6]. La noradrénaline, qui est produite principalement par les neurones périphériques du système nerveux sympathique mais aussi par les glandes surrénales, se lie également à ces récepteurs [2]. De récentes études ont montré que l'activation du récepteur β 2-adrénérquique peut modifier la migration, la prolifération ou les fonctions effectrices de certaines cellules immunitaires qui l'expriment [3, 4, 6-8]. Nous avons étudié le rôle de ces neurohormones du stress et de leur récepteur β 2-adrénérquique dans la mise en place de la réponse immunitaire antivirale *in vivo* [9].

La stimulation des récepteurs β 2-adrénérquiques réduit la résistance de l'hôte à une infection virale

Pour tenter de comprendre le rôle de la voie β 2-adrénérquique dans le contexte

d'une infection virale, nous avons utilisé des outils pharmacologiques et génétiques dans un modèle murin d'infection par le cytomégalovirus. Nous avons tout d'abord stimulé la voie β 2-adrénérquique en traitant des souris avec un agoniste de ce récepteur une semaine avant et au cours de l'infection par le cytomégalovirus murin [9]. Ce traitement avait pour but de mimer une situation de stress chronique chez la souris, mais en stimulant spécifiquement le récepteur β 2-adrénérquique, sans activer les autres voies du stress, telles que celles impliquant les autres récepteurs adrénérquiques ou les récepteurs des glucocorticoïdes. Nous avons observé un taux de survie des souris traitées très faible (10 %) comparé à celui des souris témoins non traitées (50 %), indiquant l'existence d'un effet délétère de l'activation de la voie β 2-adrénérquique sur la résistance à l'infection» (Figure 1A).

Afin de mieux comprendre le rôle de cette voie de signalisation dans un contexte plus physiologique, dans lequel les hormones du stress sont produites de manière endogène, nous

Figure 1. Des signaux $\beta 2$ -adrénergiques réduisent la résistance à l'infection par le cytomégalo­virus murin. **A.** L'administra­tion, dans l'eau de boisson, d'un agoniste du récepteur $\beta 2$ -adrénergique à des souris augmente leur susceptibilité à l'infection par le cytomégalo­virus murin (mCMV). **B.** Les souris rendues déficientes pour ce récepteur par invalidation génique (KO) sont plus résistantes à l'infection par le mCMV que les souris témoins.

avons utilisé des approches génétiques ciblant le gène codant le récepteur $\beta 2$ -adrénergique afin d'empêcher son expression soit dans tout l'organisme, soit dans des types cellulaires spécifiques [9]. Nous avons observé que des souris totalement dépourvues de récepteurs $\beta 2$ -adrénergiques étaient plus résistantes à l'infection par le cytomégalo­virus (taux de survie 80 %) que des souris témoins, pour lesquelles le taux de survie due à l'infection était de 40 % (Figure 1B). Ces résultats indiquent un rôle négatif de l'activation du récepteur $\beta 2$ -adrénergique par les catécholamines sur l'efficacité de la réponse de l'hôte à l'infection par le cytomégalo­virus murin.

Les récepteurs $\beta 2$ -adrénergiques réduisent la réponse immunitaire antivirale

Au cours de l'infection par le cytomégalo­virus, le virus se réplique dans certains organes comme la rate et le foie, induisant des lésions tissulaires [10]. Le virus et les dommages tissulaires

associés activent des cellules du système immunitaire inné, dont les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes *natural killer* (NK), qui produisent des cytokines inflammatoires et contribuent à contrôler la répllication virale [10, 11]. Nous avons observé que la rate des souris rendues génétiquement déficientes pour le récepteur $\beta 2$ -adrénergique présentait une charge virale plus faible et des lésions tissulaires réduites par rapport à celles des souris témoins. Ces caractéristiques des souris mutantes étaient associées à une augmentation de la production de cytokines dans le sang au cours des phases précoces de l'infection. En particulier, les concentrations d'IFN- γ (interféron γ), de TNF- α (*tumor necrosis factor* α), de CXCL1 (*chemokine [C-X-C motif] ligand 1*), d'interleukine (IL)-10 et d'IL-6 étaient plus élevées que chez les souris témoins. Ces résultats suggèrent que des signaux neuroendocrines endogènes ciblant le récepteur $\beta 2$ -adrénergique rendent la réponse

immunitaire contre le cytomégalo­virus moins efficace, réduisent l'élimination du virus et aggravent les lésions tissulaires liées à l'infection.

Une régulation qui fait intervenir plusieurs types cellulaires

Pour élucider les mécanismes de l'effet délétère de ces hormones du stress dans la résistance aux infections, nous avons analysé les types cellulaires impliqués *in vivo*. Pour cela, nous avons réalisé des expériences de chimères de moelle osseuse et d'invalidation génique conditionnelle permettant de supprimer l'expression du récepteur $\beta 2$ -adrénergique dans des types particuliers de cellules, immunitaires ou non. Nous avons ainsi mis en évidence le rôle crucial de la production d'IFN- γ par les lymphocytes NK dans l'induction d'une plus grande résistance à l'infection des souris dépourvues du récepteur $\beta 2$ -adrénergique. Étonnamment, cet effet n'impliquait pas directement le récepteur $\beta 2$ -adrénergique

Figure 2. Des signaux $\beta 2$ -adrénergiques limitent indirectement la réponse antivirale des lymphocytes natural killer, en réduisant leur production d'interféron γ . À la suite de l'infection par le cytomégalo virus murin (mCMV), les lymphocytes natural killer (NK) produisent de l'interféron γ (IFN- γ), qui limite la réplication virale ainsi que les lésions tissulaires associées et favorise la survie des animaux. Des signaux $\beta 2$ -adrénergiques endogènes (adrénaline/noradrénaline) ou exogènes (administration d'un agoniste du récepteur) modulent la réponse de cellules non immunitaires à l'infection. Cette modulation réduit les signaux d'activation que ces cellules envoient aux lymphocytes NK, qui produisent, par conséquent, des quantités réduites d'IFN- γ . Dans ce contexte, la réplication virale et les dommages tissulaires sont plus importants, et la proportion des animaux qui survivent à l'infection est moindre.

des lymphocytes NK. En effet, des expériences de greffe de moelle osseuse nous ont permis d'obtenir des souris chimères chez lesquelles le gène codant ce récepteur était invalidé soit dans les cellules non immunitaires (d'origine non hématopoïétique), soit dans les cellules immunitaires (issues de la moelle osseuse). Ces expériences ont révélé que l'augmentation des taux d'IFN- γ n'était présente que lorsque le récepteur $\beta 2$ -adrénergique était absent du compartiment non hématopoïétique, ce qui indiquait un rôle indirect de la signalisation adrénérergique sur la réponse des lymphocytes NK à l'infection. De plus, l'invalidation sélective du gène codant pour le récepteur $\beta 2$ -adrénergique dans les lymphocytes NK n'affectait pas leur réponse à l'infection. Par conséquent, malgré l'expression du récepteur

$\beta 2$ -adrénergique par de nombreux types de cellules immunitaires (dont les lymphocytes NK), le rôle majeur de ce récepteur dans le contexte de l'infection par le cytomégalo virus murin implique des cellules non immunitaires, non encore identifiées, qui contrôlent la réponse inflammatoire, notamment la production d'IFN- γ par les lymphocytes NK. Ces résultats confirment le rôle crucial de cellules non immunitaires des tissus parenchymateux dans la résistance aux infections [1] et mettent en évidence leur implication dans le contrôle neuroendocrinien de la réponse immunitaire à l'infection par le cytomégalo virus. Nous avons finalement tenté d'identifier la source des catécholamines impliquées dans ce contrôle. Des résultats d'expériences d'ablation chimique des neurones sympathiques produisant la

noradrénaline ont indiqué que la diminution des défenses de l'hôte contre le cytomégalo virus par activation des récepteurs $\beta 2$ -adrénergiques impliquait principalement les catécholamines présentes dans le sang, et non celles produites localement par ces neurones.

Conclusion

Notre étude a permis de mettre en lumière certains des mécanismes par lesquels le stress favorise la susceptibilité à une infection virale. Nous proposons un modèle dans lequel les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) présentes dans le sang agissent, via leur récepteur $\beta 2$ -adrénergique, sur des cellules non hématopoïétiques des tissus parenchymateux, dont elles modulent la capacité à activer les lymphocytes NK et leur production d'IFN- γ , qui sont

nécessaires à l'élimination du cytomégalo-virus (Figure 2). Par conséquent, l'activation de la voie β 2-adrénargique par les hormones du stress limite l'élimination du virus et augmente la sévérité des lésions tissulaires, en particulier dans la rate, diminuant ainsi la résistance de l'hôte à l'infection. La signalisation β 2-adrénargique peut également moduler les défenses immunitaires dans d'autres conditions pathologiques, telles que l'auto-immunité ou le cancer [6, 12]. Le blocage de cette voie de signalisation, en utilisant des antagonistes des récepteurs (β -bloquants), pourrait donc s'avérer bénéfique dans certains contextes cliniques qui restent à déterminer.

Malgré des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes du contrôle neuro-immunitaire, nous n'avons pas encore une vision complète et intégrée de l'impact du stress sur la résistance aux infections. En effet, le rôle des médiateurs hormonaux induits par le stress, que ce soit l'adrénaline/noradrénaline ou les glucocorticoïdes, est très dépendant du contexte inflammatoire et infectieux [9, 13-15]. Notre étude montre un impact délétère de la voie β 2-adrénargique au cours de la phase précoce de la réponse immunitaire innée contre le cytomégalo-virus. Cependant, une étude concomitante et complémentaire sug-

gère que cette voie pourrait, par ailleurs, avoir un effet bénéfique au cours des phases plus tardives de l'infection en favorisant la réponse des cellules NK « mémoires » [16]. L'expression ubiquitaire des récepteurs des hormones du stress, et le fait que leurs effets biologiques soient dépendants du type cellulaire et du contexte, pourraient expliquer que, malgré leur rôle défavorable dans certaines circonstances, ils aient été conservés au cours de l'évolution. En effet, même si la mise en place des processus inflammatoires est nécessaire à l'induction d'une réponse anti-microbienne efficace, l'inflammation doit être étroitement contrôlée afin d'empêcher des dommages tissulaires collatéraux qui peuvent, eux aussi, compromettre la survie de l'hôte en cas d'infection. ♦

Stress-related adrenergic signals weaken antiviral immune defenses

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Soares MP, Teixeira L, Moita LF. Disease tolerance and immunity in host protection against infection. *Nat Rev Immunol* 2017 ; 17 : 83-96.
- Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol* 2011 ; 11 : 625-32.
- Quatrini L, Vivier E, Ugoletti S. Neuroendocrine regulation of innate lymphoid cells. *Immunol Rev* 2018 ; 286 : 120-36.
- Rankin LC, Artis D. Beyond host defense: emerging functions of the immune system in regulating complex tissue physiology. *Cell* 2018 ; 173 : 554-67.
- Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 606-12.
- Bucsek MJ, Giridharan T, MacDonald CR, et al. An overview of the role of sympathetic regulation of immune responses in infectious disease and autoimmunity. *Int J Hyperthermia* 2018 ; 34 : 135-43.
- Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, et al. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity* 2012 ; 37 : 290-301.
- Nakai A, Hayano Y, Furuta F, et al. Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β 2-adrenergic receptors. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 2583-98.
- Wieduwild E, Girard-Madoux MJ, Quatrini L, et al. β 2-adrenergic signals downregulate the innate immune response and reduce host resistance to viral infection. *J Exp Med* 2020 ; 217 : e20190554.
- Lam VC, Lanier LL. NK cells in host responses to viral infections. *Curr Opin Immunol* 2017 ; 44 : 43-51.
- Bukowski JF, Woda BA, Welsh RM. Pathogenesis of murine cytomegalovirus infection in natural killer cell-depleted mice. *J Virol* 1984 ; 52 : 119-28.
- Daher C, Vimeux L, Stoeva R, et al. Blockade of β -adrenergic receptors improves CD8⁺ T-cell priming and cancer vaccine efficacy. *Cancer Immunol Res* 2019 ; 7 : 1849-63.
- Quatrini L, Wieduwild E, Guida S, et al. Host resistance to endotoxic shock requires the neuroendocrine regulation of group 1 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2017 ; 214 : 3531-41.
- Quatrini L, Wieduwild E, Escalieri B, et al. Endogenous glucocorticoids control host resistance to viral infection through the tissue-specific regulation of PD-1 expression on NK cells. *Nat Immunol* 2018 ; 19 : 954-62.
- Moriyama S, Brestoff JR, Flamar AL, et al. β 2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science* 2018 ; 359 : 1056-61.
- Diaz-Salazar C, Bou-Puerto R, Muijál AM, et al. Cell-intrinsic adrenergic signaling controls the adaptive NK cell response to viral infection. *J Exp Med* 2020 ; 217 : e20190549.

m/s
médecine/sciences

**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org