

différentes, elles possèdent les mêmes propriétés biophysiques. Ceci suggère qu'elles pourraient avoir un rôle naturel commun, par exemple comme aide au processus de reproduction. En effet, la fusion des spermatozoïdes avec les ovocytes ressemble à celle du VIH avec sa cellule cible [15]. Ces fibrilles pourraient donc jouer un rôle fondamental dans la fertilisation de l'ovocyte.

Il reste essentiel d'évaluer *in vivo* dans quelle mesure le sperme et ces fibrilles amyloïdes favorisent la transmission du VIH. Une étude basée sur des modèles de macaques rhésus et de souris humanisées est en cours. Si leur rôle est confirmé dans ces modèles *in vivo*, il deviendrait essentiel que la prochaine génération de microbicides cible non seulement le VIH mais aussi les facteurs du sperme favorisant sa transmission. Des agents de désagrégation des fibrilles [6, 16] ou empêchant leur interaction avec les virus [4] pourraient être utilisés en combinaison avec des inhibiteurs viraux pour former un

microbicide plus efficace pour prévenir la transmission sexuelle du VIH. ♦

Role of semen-derived amyloid fibrils as facilitators of HIV infection

RÉFÉRENCES

- UNAIDS 2011, World AIDS Day Report. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDS-day_report_2011_en.pdf
- Munch J, Rucker E, Standker L, et al. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. *Cell* 2007 ; 131 : 1059-71.
- Roan NR, Munch J, Arhel N, et al. The cationic properties of SEVI underlie its ability to enhance human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2009 ; 83 : 73-80.
- Roan NR, Sowinski S, Munch J, et al. Aminoquinoline surfen inhibits the action of SEVI (semen-derived enhancer of viral infection). *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 1861-9.
- Roan NR, Muller JA, Liu H, et al. Peptides released by physiological cleavage of semen coagulum proteins form amyloids that enhance HIV infection. *Cell Host Microbe* 2011 ; 10 : 541-50.
- Olsen JS, Brown C, Capule CC, et al. Amyloid-binding small molecules efficiently block SEVI (semen-derived enhancer of virus infection)- and semen-mediated enhancement of HIV-1 infection. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 35488-96.
- Bouvet JP, Gresenguet G, Belec L. Vaginal pH neutralization by semen as a cofactor of HIV transmission. *Clin Microbiol Infect* 1997 ; 3 : 19-23.
- Tevi-Benissan C, Belec L, Levy M, et al. *In vivo* semen-associated pH neutralization of cervicovaginal secretions. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997 ; 4 : 367-74.
- Gupta K, Klasse PJ. How do viral and host factors modulate the sexual transmission of HIV? Can transmission be blocked? *PLoS Med* 2006 ; 3 : e79.
- McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (microbicides development programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1329-37.
- Yoshida K, Yamasaki T, Yoshiike M, et al. Quantification of seminal plasma motility inhibitor/semenogelin in human seminal plasma. *J Androl* 2003 ; 24 : 878-84.
- Ronnberg L, Vihko P, Sajanti E, Vihko R. Clomiphene citrate administration to normogonadotropic subfertile men: blood hormone changes and activation of acid phosphatase in seminal fluid. *Int J Androl* 1981 ; 4 : 372-8.
- Kim KA, Yolamanova M, Zirafi O, et al. Semen-mediated enhancement of HIV infection is donor-dependent and correlates with the levels of SEVI. *Retrovirology* 2010 ; 7 : 55.
- Linke RP, Joswig R, Murphy CL, et al. Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I. *J Lab Clin Med* 2005 ; 145 : 187-93.
- Doncel GF. Exploiting common targets in human fertilization and HIV infection: development of novel contraceptive microbicides. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 103-17.
- Sievers SA, Karanicolos J, Chang HW, et al. Structure-based design of non-natural amino-acid inhibitors of amyloid fibril formation. *Nature* 2011 ; 475 : 96-100.

NOUVELLE

Migrations collectives de cellules mésenchymateuses Un facteur du complément à la rescousse

Éric Theveneau

University College London, Cell and Developmental Biology Department, London, Royaume-Uni.
e.theveneau@free.fr

> Les migrations cellulaires sont essentielles au développement embryonnaire, à l'immunité et à la cicatrisation [1], et elles sont au cœur de la dissémination des cellules cancéreuses [2]. Les cellules peuvent s'engager dans des migrations solitaires ou collectives. Ces dernières impliquent une certaine coordination et une coopération des cellules [3, 4]. Jusqu'à présent, les migrations collectives étaient, pensait-on, restreintes aux cellules de type épithélial [4]. Des études récentes, portant sur les cellules de la crête neurale (CCN), remettent en cause

ce modèle. En effet, ces études montrent que des cellules mésenchymateuses, qui n'établissent pas de contacts intercellulaires stables, peuvent aussi s'engager dans des migrations collectives [5-7].

Migration collective des cellules de la crête neurale : l'inhibition de contact induit une polarisation utile au guidage

Les CCN sont induites dans la partie dorsale de l'épithélium neural présomptif, à l'interface avec le futur épiderme [8]. Les CCN se séparent du neuroépithélium lors d'une étape de délamination

qui implique une transition épithélium-mésenchyme (TEM), et elles entreprennent ensuite une vaste migration colonisant presque tous les tissus de l'embryon [8]. Une fois leur migration terminée, les CCN se différencient en de multiples dérivés : cellules pigmentaires, cellules gliales et neurones du système nerveux périphérique, cellules osseuses et du cartilage de la face, et cellules endocrines [9]. Lorsque ces cellules passent par une étape de TEM, elles perdent les jonctions intercellulaires qui les lient à leurs voisins. Il semblait donc



évident que les CCN migraient de façon solitaire, chaque cellule se guidant grâce aux signaux présents le long des voies de migration. Cependant, lorsque deux CCN entrent en contact, elles se polarisent *via* un processus connu sous le nom d'inhibition de contact de locomotion [10]. Brièvement, lorsque les cellules entrent en collision, l'inhibition de contact entraîne la rétraction des structures motrices de la cellule (filopodes, lamellipodes) et un arrêt de migration suivi d'une repolarisation dans la direction opposée au contact (Figure 1A). Ceci favorise la migration des CCN vers des régions où leur densité est moindre. C'est donc une des forces intrinsèques de la migration des CCN. Plus intéressant encore, l'inhibition de contact et les molécules de guidage n'agissent pas en parallèle. Elles s'intègrent toutes deux dans un même processus de guidage collectif. En présence d'un gradient de chimioattractant, par exemple de *Stromal cell-derived factor 1* (SDF1), les CCN isolées peinent à trouver leur chemin alors que les CCN en groupe s'orientent avec succès [5]. Dans ce système, SDF1 est par lui-même incapable de polariser les cellules et n'offre qu'une piètre information de guidage (Figure 1B). Lorsque les CCN sont

présentes en forte densité, elles sont polarisées *via* l'inhibition de contact et les protrusions sont tournées vers l'extérieur (Figure 1C). SDF1 stabilise alors la polarité des cellules en augmentant l'activité de Rac1 (*ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*) [5], une petite GTPase nécessaire à la formation et à la stabilité des lamellipodes [1]. La polarité des cellules proches de la source de l'attractant en est renforcée, ce qui favorise la migration du groupe vers cette source (Figure 1C).

Le facteur du complément C3a intervient dans le comportement grégaire des CCN

Un tel système ne fonctionne que si les cellules restent à proximité les unes des autres. Or, après avoir effectué leur TEM, les CCN n'ont plus de jonctions cellulaires stables. De plus, l'inhibition de contact favorise leur dispersion, réduisant ainsi progressivement la probabilité d'interactions transitoires entre CCN. Comment peuvent-elles dans ces conditions maintenir une densité cellulaire élevée au cours du temps ? Deux observations suggèrent que les CCN ont tendance à rester en groupe et donc, potentiellement, à détecter la présence d'autres CCN : chez l'embryon de poulet,

on a observé que les CCN qui quittent les flux de migration y reviennent systématiquement [11]. D'autre part, les CCN à l'arrière de la population migratoire continuent de migrer avec le reste du groupe et ce malgré la présence d'un territoire permissif dans la direction opposée. Nous avons analysé récemment les mécanismes potentiels de ce comportement grégaire [6]. Nos travaux montrent que les CCN s'attirent mutuellement et que cet effet est dû au facteur du complément C3a et à son récepteur C3aR, tous deux coexprimés par les CCN. C3a est un élément de la cascade du complément, un acteur clé de la réponse immunitaire et son rôle de chimioattractant dans ce système est bien connu [12]. L'activation de C3a/C3aR dans les CCN favorise la formation de protrusions *via* l'activation de Rac1 [6]. La concentration locale de C3a est plus importante dans les zones où la densité de CCN est forte que dans les zones pauvres en CCN. Par conséquent, les CCN qui s'éloignent du groupe perdent progressivement la polarité que leur confèrent les interactions cellulaires, et sont repolarisées *via* l'action de C3a (Figure 2). Ce système de chimiotactisme paracrine, ou coattraction, permet aux CCN de concilier TEM et densité cellulaire élevée. Ceci a un

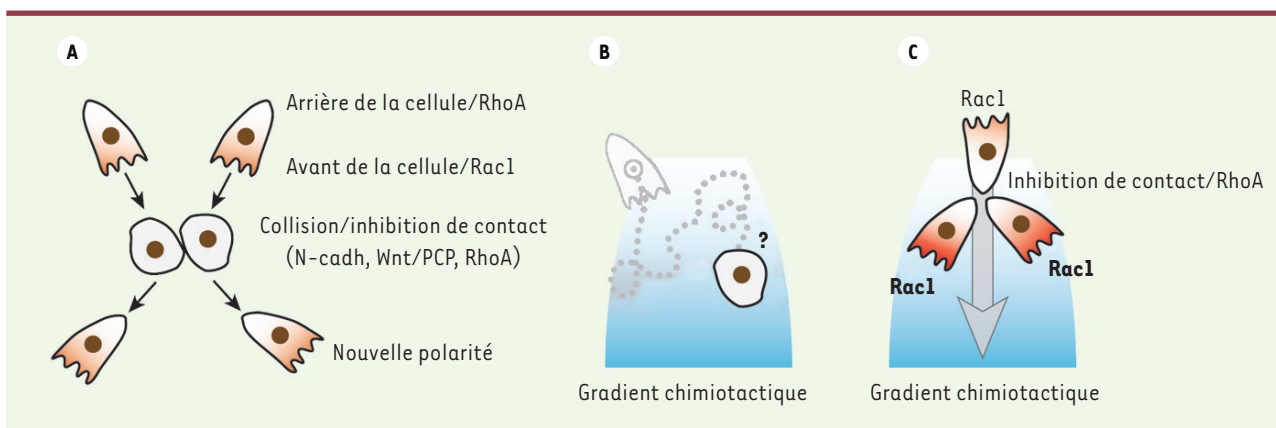


Figure 1. La polarité induite par l'inhibition de contact favorise la dispersion et le guidage des cellules de la crête neurale. **A.** Les collisions entre CCN induisent l'inhibition de contact de locomotion dont l'activité dépend de la N-cadhérine (N-cadh) et de la voie Wnt non canonique PCP (*planar cell polarity*). Cette cascade active la petite GTPase RhoA (*Ras homolog gene family member A*) ce qui provoque une rétraction des protrusions et une repolarisation dans la direction opposée. **B.** Les cellules isolées peinent à s'orienter dans un gradient. **C.** À forte densité, les CCN présentent une polarité claire avec les protrusions à l'opposé des contacts. L'exposition à un gradient chimiotactique stabilise les protrusions faisant face aux fortes concentrations d'attractant, ce qui induit un mouvement directionnel (flèche).

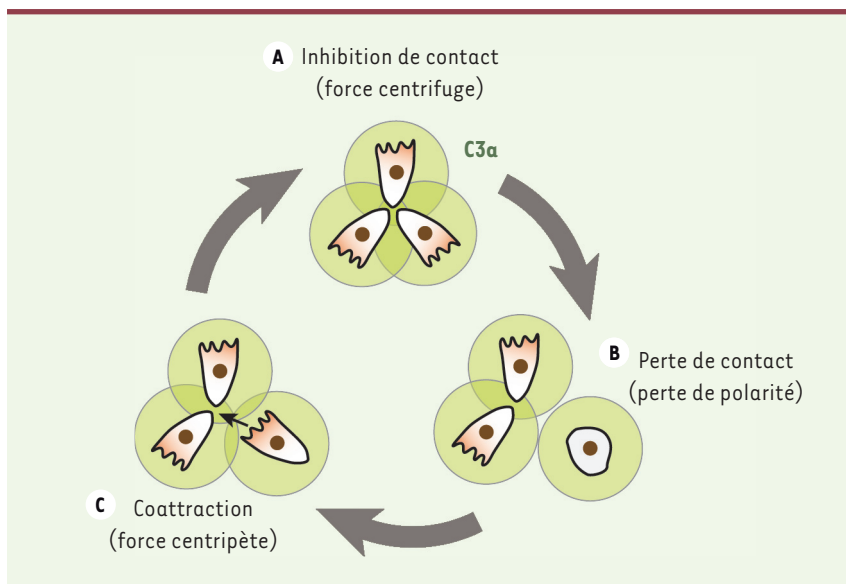


Figure 2. Le facteur du complément C3a favorise l'attraction mutuelle des cellules de la crête neurale. A. Groupes de CCN polarisées en fonction de leurs contacts intercellulaires qui favorisent une dispersion. Chaque cellule sécrète C3a (vert). **B.** Les cellules qui se détachent perdent leur polarité. **C.** Les cellules situées à distance se repolarisent vers les fortes concentrations de C3a ce qui provoque un regroupement des cellules.

effet double : s'opposer à la dispersion induite par l'inhibition de contact et promouvoir les collisions entre cellules. En effet, les cellules qui s'éloignent du groupe y sont rapatriées *via* la coattraction. Lorsqu'elles rejoignent le groupe, de nouveaux contacts repolarisent les cellules et le cycle dispersion-regroupement se répète (Figure 2). Ceci explique comment des cellules mésenchymateuses peuvent s'engager dans des migrations collectives à long terme.

Conclusion

Les migrations collectives sont connues dans les cancers épithéliaux mais pourraient donc aussi se produire dans des tumeurs où un processus de TEM est fréquent. Par ailleurs, certaines tumeurs, telles que les gliomes, expriment des facteurs de croissance et leurs récepteurs associés [13]. Certaines de ces molécules ayant des effets chimioattractants (PDGF [*platelet derived growth factor*], VEGF [*vascular endothelial growth factor*], FGF [*fibroblast growth factor*]), il est possible que ces tumeurs puissent utiliser

ces signaux comme attractants locaux. Ceci favoriserait le maintien d'une densité cellulaire critique qui augmenterait les chances de survie de la tumeur, mais permettrait aussi l'émergence d'un comportement collectif. Enfin, un tel rôle pour un facteur de la cascade du complément à des stades si précoces du développement embryonnaire, avant l'apparition du sang et du système immunitaire, est surprenant. Au-delà de son aspect anecdotique, ce résultat pourrait avoir une conséquence médicale : certains traitements médicaux dont les effets immunosuppresseurs font intervenir la cascade du complément seraient déconseillés chez les femmes enceintes et ce dès les premiers stades de la grossesse, donc bien avant l'apparition du système immunitaire. ♦

Collective migration of mesenchymal cells: a complement factor to the rescue

REMERCIEMENTS

Je remercie Laure Coulombel pour son invitation à rédiger cette Nouvelle.

RÉFÉRENCES

- Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al. Cell migration: integrating signals from front to back. *Science* 2003 ; 302 : 1704-9.
- Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 274-84.
- Rorth P. Collective cell migration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009 ; 25 : 407-29.
- Friedl P, Gilmour D. Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009 ; 10 : 445-57.
- Theveneau E, Marchant L, Kuriyama S, et al. Collective chemotaxis requires contact-dependent cell polarity. *Dev Cell* 2010 ; 19 : 39-53.
- Carmona-Fontaine C, Theveneau E, Tzekou A, et al. Complement fragment C3a controls mutual cell attraction during collective cell migration. *Dev Cell* 2011 ; 21 : 1026-37.
- Theveneau E, Mayor R. Can mesenchymal cells undergo collective cell migration? The case of the neural crest. *Cell Adh Migr* 2011 ; 5 : 490-8.
- Theveneau E, Mayor R. Neural crest delamination and migration: From epithelium-to-mesenchyme transition to collective cell migration. *Dev Biol* 2012 (sous presse).
- Le Douarin N, Kalcheim C. *The neural crest*. New York : Cambridge University Press, 1999 : 446 p.
- Carmona-Fontaine C, Matthews HK, Kuriyama S, et al. Contact inhibition of locomotion *in vivo* controls neural crest directional migration. *Nature* 2008 ; 456 : 957-61.
- Teddy JM, Kulesa PM. *In vivo* evidence for short- and long-range cell communication in cranial neural crest cells. *Development* 2004 ; 131 : 6141-51.
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010 ; 11 : 785-97.
- Hoelzinger DB, Demuth T, Berens ME. Autocrine factors that sustain glioma invasion and paracrine biology in the brain microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1583-93.




Abonnez-vous
à médecine/sciences

Bulletin d'abonnement
page 438 dans ce numéro de m/s