

Rôle de l'activation microgliale par les protéines sanguines dans les maladies neurodégénératives

Coraly Simoës Da Gama*, Karen Matta*, Guillaume Dorothée, Mélanie Morin-Brureau

Sorbonne Université, Inserm U938, Centre de recherche scientifique Saint-Antoine (CRSA), Équipe *Système immunitaire et neuroinflammation*, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.
* Contributions équivalentes
melanie.morin-brureau@sorbonne-universite.fr

> Les maladies neurodégénératives, telles que la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer, affectent des millions de personnes dans le monde. Elles ont en commun une activation anormale des cellules microgliales¹, associée à des processus neuroinflammatoires et de neurodégénérescence, contribuant à leur progression. La découverte du rôle de l'extravasation de protéines sanguines *via* la perturbation de la barrière hémato-encéphalique constitue une avancée significative dans la compréhension de cette activation microgliale anormale. Cependant, les mécanismes par lesquels les cellules immunitaires innées intègrent les signaux extracellulaires associés à cette extravasation sont mal connus. Un article paru récemment est consacré à l'exploration approfondie de l'activation des cellules microgliales en réponse à leur stimulation par la fibrine ou la fraction iC3b du complément, impliquant le récepteur CD11b/CD18 [1].

Spécificité de l'activation microgliale induite par la fibrine ou la fraction iC3b du complément

Afin de reproduire, chez la souris, l'entrée de protéines sanguines dans le parenchyme cérébral à la suite d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique, les

auteurs ont injecté du plasma dans le parenchyme cérébral. Après l'injection, une étude transcriptomique des profils microgliaux sur cellules uniques a révélé un enrichissement en transcrits de gènes associés au stress oxydant ou à la neurodégénérescence. Cet enrichissement était toujours présent après une injection de plasma provenant de souris déficientes pour la fraction C3 du complément, mais il était moindre après une injection de plasma provenant de souris dépourvues de fibrine ou possédant une fibrine tronquée dans son domaine de liaison au récepteur CD11b/CD18 (souris *Fggy390-396A*).

Les auteurs ont ensuite examiné la spécificité des signatures transcriptomiques microgliales suivant l'activation de ces cellules par la fibrine, par iC3b, mais aussi par le lipopolysaccharide présent dans la paroi des bactéries. La signature associée à iC3b compte 1184 gènes en commun avec la signature associée à la fibrine, et 111 gènes en commun avec la signature associée au lipopolysaccharide, qui comporte une augmentation des gènes de la réponse inflammatoire. Un enrichissement en transcrits liés aux voies de signalisation du stress oxydant, au métabolisme des phospholipides et à l'organisation de la matrice extracellulaire caractérise la signature commune à l'activation par iC3b et à l'activation par la fibrine. Un enrichissement en transcrits liés à la réponse aux interférons de type I et à l'homéostasie cellulaire oxydante caractérise la signature spécifique à l'activation par la fibrine. Les mêmes stimulations sur

des macrophages dérivés de la moelle osseuse conduisent à une classification distincte des divers stimulus : les signatures spécifiques de la fibrine, du iC3b et du lipopolysaccharide sont similaires à celles observées pour les cellules microgliales, avec un enrichissement en transcrits associés aux voies du stress oxydant pour la fibrine, et à la réponse inflammatoire pour le lipopolysaccharide et iC3b ; cependant, pour la signature commune à iC3b et à la fibrine, un enrichissement de la signature transcriptomique antivirale est retrouvé (*Figure 1*).

Par la suite, grâce à une approche phosphoprotéomique sur la lignée macrophagique RAW 264.7, les auteurs ont étudié la signalisation CD11b/CD18 après stimulation par la fibrine ou par iC3b. Des différences ont de nouveau été détectées, avec une phosphorylation plus rapide et plus marquée après une stimulation par la fibrine. Par une analyse bioinformatique de l'activité des kinases [2] et validation sur des macrophages dérivés de la moelle osseuse ou sur des cultures primaires de cellules microgliales, les auteurs ont caractérisé la signalisation CD11b/CD18 déclenchée par la liaison de la fibrine à ce complexe membranaire. La paxilline, retrouvée phosphorylée, participe à l'adhérence focale [3]. L'activation de la kinase MEK2 (i.e., *mitogen-activated protein kinase kinase 2*, MAP2K2), par la fibrine mais aussi par iC3b, suivie de la phosphorylation de ERK2 (*extracellular signal-regulated kinase 2*), conduit à la transcription de gènes associés à la réponse inflammatoire. En paral-

¹ Les cellules de la microglie sont les macrophages résidents du système nerveux central. Ils constituent la première défense contre les microorganismes pathogènes, mais sont aussi impliqués dans la réparation tissulaire.

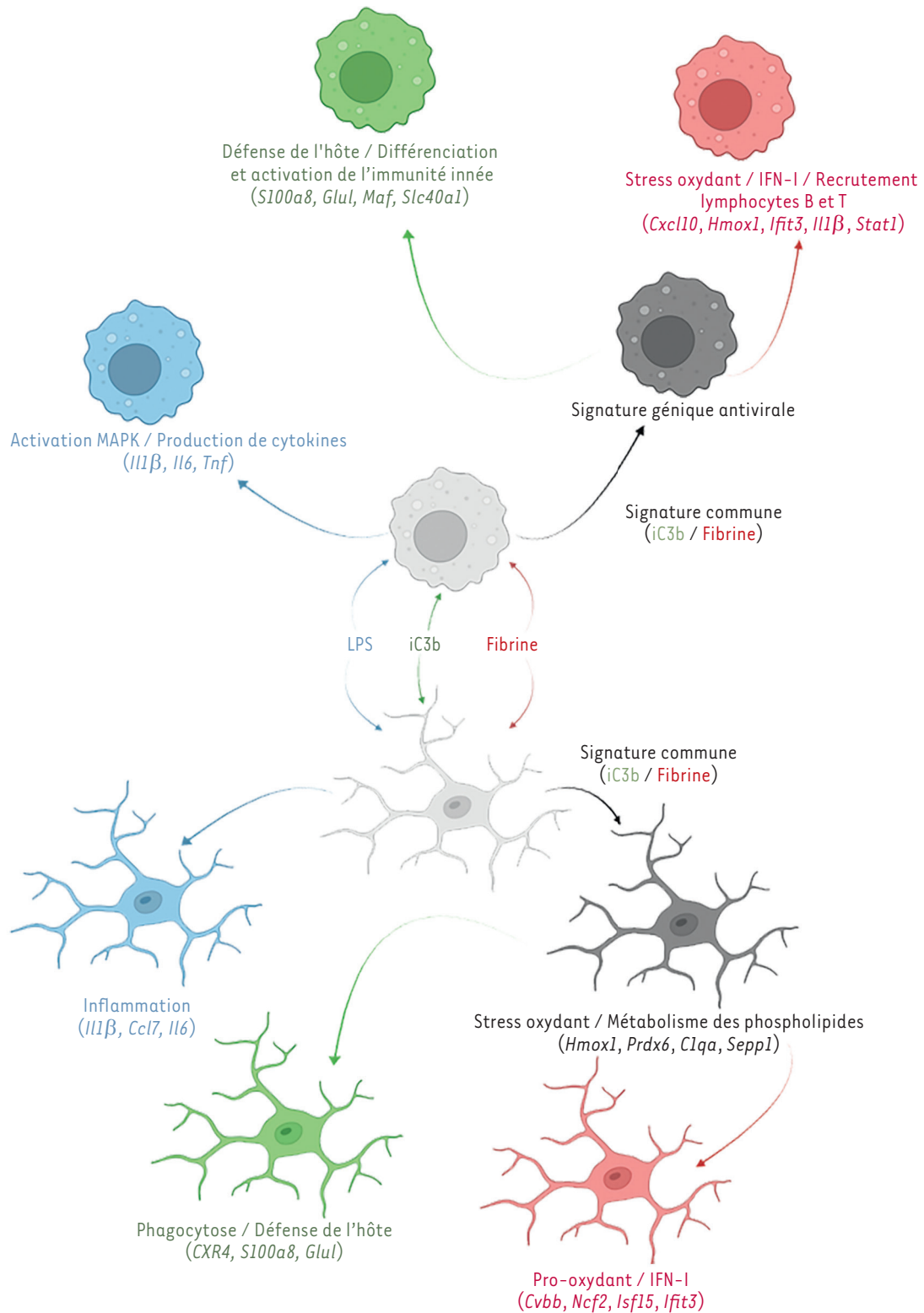


Figure 1. Signature transcriptomique microgliale induite par la fibrine, les lipopolysaccharides et le fragment iC3b du complément. Schéma récapitulatif des signatures géniques induites par les lipopolysaccharides (LPS), l'iC3b et la fibrine dans les cellules microgliales (à droite) et les macrophages provenant de la moelle osseuse (à gauche). MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; IFN-I : interférons de type I (figure créée avec le logiciel *Biorender*).

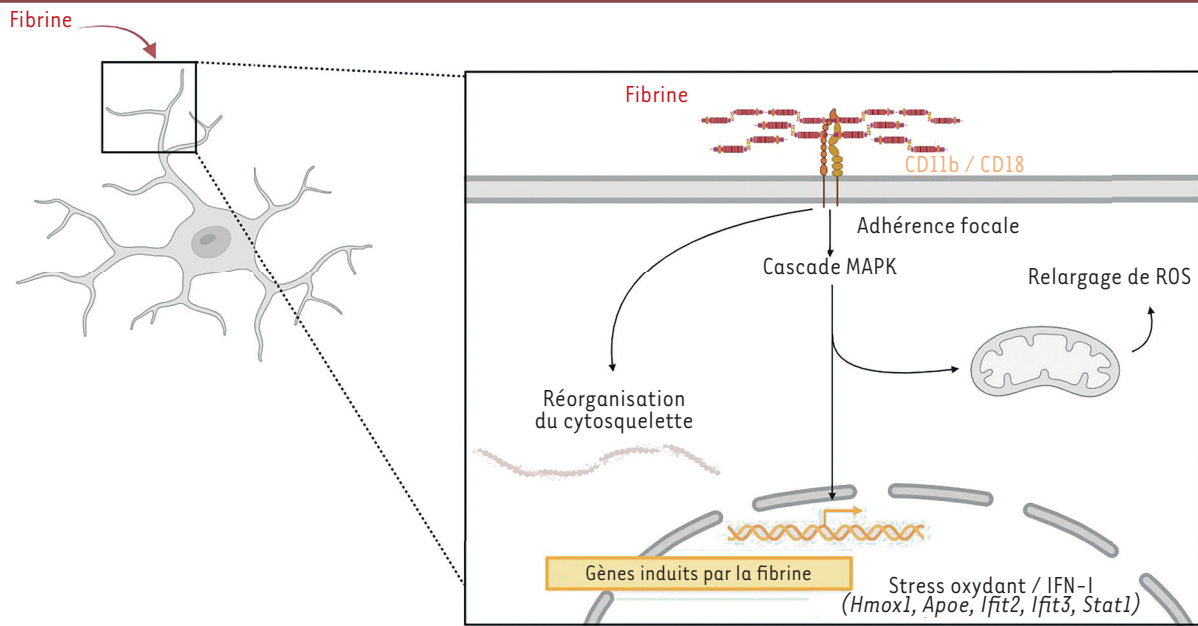


Figure 2. Mécanisme d'interaction de la fibrine avec les macrophages. La liaison de la fibrine au complexe membranaire CD11b-CD18 active une signalisation provoquant la formation de points d'adhérence, la phosphorylation de diverses protéines, et l'activation des gènes liés au stress oxydant et à la réponse aux interférons de type I (IFN-I). MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; ROS : espèces réactives de l'oxygène.

lèle, ERK2 induit la phosphorylation de la protéine NCF2 (*neutrophil cytosolic factor subunit*), menant à l'activation de NADPH et à la production d'espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species, ROS*) [4] (Figure 2). Les auteurs montrent que la phosphorylation de NCF2 est augmentée chez les souris 5xFAD, un modèle de l'amyloïdose de la maladie d'Alzheimer, et l'activation de la NADPH oxydase a par ailleurs été détectée dans des modèles murins de sclérose en plaques [5] et impliquée dans la neurodégénérescence et les déficits cognitifs dans des modèles murins de la maladie d'Alzheimer [6].

Réponses microgliales neurotoxiques induites par la fibrine : mécanismes communs à la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer

Les auteurs ont ensuite mis en évidence un rôle de la fibrine dans l'orchestration des réponses immunitaires innées neurotoxiques, mettant en lumière l'interaction complexe entre les facteurs vasculaires et la neurodégénérescence. L'association reconnue entre les lésions

d'oxydation, la perte neuronale et les dommages de la myéline souligne leurs contributions cruciales à la pathogenèse de la sclérose en plaques et de la maladie d'Alzheimer [7]. En se concentrant d'abord sur la sclérose en plaques, et par une superposition méticuleuse de données transcriptomiques et phosphoprotéomiques, les auteurs identifient le stress oxydant comme un phénomène central induit par la fibrine, confirmé par sa prépondérance dans les modèles d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. La stimulation des cellules microgliales par la fibrine ou par le lipopolysaccharide reproduit la signature centrale du stress oxydant retrouvée pour les cellules microgliales et les macrophages dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. De plus, les souris Fggy390-396A et les souris de génotype « sauvage » traitées par un anticorps bloquant l'interaction entre la fibrine et le complexe membranaire CD11b/CD18 [8] ont une réduction du stress oxydant, de la démyélinisation et des dommages axonaux, ainsi qu'une

protection contre la paralysie, soulignant le rôle clé de la fibrine dans l'orchestration des réponses immunitaires innées neurotoxiques associées à la sclérose en plaques.

Dans le modèle murin 5xFAD d'amyloïdose de la maladie d'Alzheimer, les auteurs ont observé une présence significative de cellules microgliales associées au stress oxydant (ROS⁺) et enrichies en transcrits associés à l'activation microgliale présente dans les maladies neurodégénératives. Ces cellules ont une signature transcriptomique similaire aux signatures spécifiquement induites par la fibrine ou par la combinaison iC3b plus fibrine, identifiées précédemment. D'autre part, les souris 5xFAD possédant une forme tronquée du complexe CD11b/CD18 (Fggy390-396A) présentent une réduction significative de la neurodégénérescence et des troubles cognitifs, qui est corrélée à une surexpression de marqueurs des cellules microgliales homéostatiques, ainsi qu'à une atténuation des transcrits induits par la fibrine, des marqueurs de « microglies asso-



ciées à la maladie » (*disease associated microglia*), et des facteurs de liaison aux lipides. Il convient de noter que la quantité de ces « microglies associées à la maladie » et associées au stress oxydant (ROS⁺) autour des plaques amyloïdes était réduite dans ce modèle murin, soulignant l'intérêt thérapeutique potentiel d'un ciblage de l'axe de signalisation fibrine-CD11b.

Des signatures transcriptomiques et phosphoprotéomiques communes aux cellules microgliales ROS⁺ provenant des modèles murins d'encéphalomyélite auto-immune et de la maladie d'Alzheimer émergent. La signature principale du stress oxydant identifiée dans les cellules microgliales ROS⁺ des souris atteintes d'encéphalomyélite auto-immune était également présente chez les souris 5x*FAD*. L'analyse transcriptomique associée a révélé des enrichissements en transcrits liés à la coagulation sanguine, la présentation d'antigènes, la dégranulation des granulocytes neutrophiles et le réseau de la protéine de liaison à la tyrosine kinase (TYROBP). En outre, l'analyse comparée des signatures de stress oxydant communes aux différents modèles murins sus-cités avec la signature transcriptomique microgliale induite par l'injection de plasma a montré une superposition des signatures, suggérant la présence de cellules microgliales activées par les protéines sanguines dans les modèles d'encéphalomyélite auto-immune et de maladie d'Alzheimer. De plus, l'absence

de fibrinogène² dans le plasma de souris mutantes *Fga*^{-/-} (dont le gène codant la chaîne α du fibrinogène a été inactivé) s'accompagnait d'une réduction marquée (avec des valeurs comparables aux souris de génotype « sauvage »), dans les cellules microgliales, du stress oxydant ainsi que du nombre des transcrits associés à ces maladies. Ces résultats expérimentaux permettent d'impliquer le fibrinogène du sang dans l'activation des réponses microgliales associées aux maladies neurodégénératives, notamment dans la polarisation microgliale³ vers des profils associés au stress oxydant.

Perspectives

Cette étude met en lumière l'importance pathologique de la polarisation microgliale induite par la fibrine dans le contexte de la neurodégénérescence, en mettant l'accent sur une signature transcriptomique associée au stress oxydant. La fibrine émerge ainsi comme un inducteur puissant de gènes pro-oxydants, particulièrement dans les cellules microgliales associées au stress oxydant et les macrophages infiltrants dans l'encéphalomyélite auto-immune

² Rappelons que c'est à partir du fibrinogène que la fibrine est produite. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène plasmatique, soluble, se transforme en fibrine, insoluble, dernière étape du processus de coagulation permettant la formation du caillot sanguin.

³ La polarisation microgliale fait référence à la réponse fonctionnelle et morphologique spécifique des cellules microgliales en réponse à des stimulations variées.

expérimentale. Ce travail de recherche a dévoilé un aspect crucial des effets immunologiques des protéines sanguines, et souligne leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives. ♦

Blood protein-induced microglial activation in neurodegenerative diseases

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Mendiola AS, Yan Z, Dixit K, et al. Defining blood-induced microglia functions in neurodegeneration through multiomic profiling. *Nat Immunol* 2023 ; 24 : 1173-87.
2. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2020 ; 182 : 685-712.e19.
3. Guidetti GF, Torti M, Canobbio I. Focal adhesion kinases in platelet function and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019 ; 39 : 857-68.
4. Mendiola AS, Ryu JK, Bardehle S, et al. Transcriptional profiling and therapeutic targeting of oxidative stress in neuroinflammation. *Nat Immunol* 2020 ; 21 : 513-24.
5. Fischer MT, Sharma R, Lim JL, et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain* 2012 ; 135 : 886-99.
6. Merlini M, Rafalski VA, Rios Coronado PE, et al. Fibrinogen induces microglia-mediated spine elimination and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model. *Neuron* 2019 ; 101 : 1099-1108.e6.
7. Lassmann H. Mechanisms of neurodegeneration shared between multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2011 ; 118 : 747-52.
8. Ryu JK, Rafalski VA, Meyer-Franke A, et al. Fibrin-targeting immunotherapy protects against neuroinflammation and neurodegeneration. *Nat Immunol* 2018 ; 19 : 1212-23.

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE
SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

