

23 juin 2017

Publication dans la Revue scientifique *Nature communications* :
<https://www.nature.com/articles/ncomms15839>

Le démouillage cellulaire, ou comment des agents infectieux tels que l'anthrax se fraient un chemin dans l'organisme

Certaines toxines bactériennes comme l'EDIN de *Staphylococcus aureus* ou la toxine oedematogène de *Bacillus anthracis* induisent de larges tunnels transcellulaires de plusieurs micromètres de diamètre dans les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins. Des chercheurs ont mis en évidence que nos cellules sont capables de limiter l'élargissement de ces tunnels en les ceinturant d'un câble rigide formé de filaments d'actine et de myosine-II. Ils ont également montré que ce câble se forme par l'action locale successive de l'eitrine et de la myosine-II. L'inactivation de ces protéines réduit la rigidité des câbles, ce qui induit un élargissement des tunnels.

Cette étude multidisciplinaire publiée le 23 juin 2017 dans *Nature communications* a été rendue possible grâce à la mise en place d'un réseau collaboratif cofinancé par l'ANR, comprenant des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de l'Université de Nice-Sophia-Antipolis et de l'Université de Lorraine ainsi que l'Institut Curie, l'institut Pasteur de Lille et des collaborateurs à l'étranger. **Ces travaux ouvrent de toutes nouvelles perspectives quant à la compréhension de la régulation de la perméabilité vasculaire et la compréhension de la physiopathologie infectieuse.**

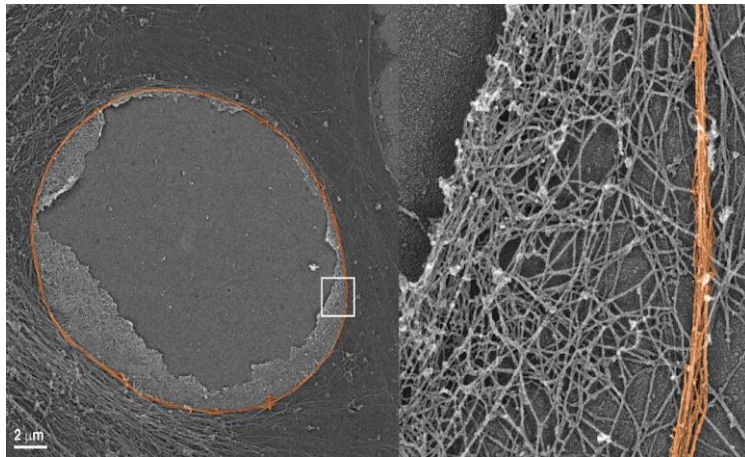


Figure de microscopie électronique sur des cellules perméabilisées révélant l'organisation du cytosquelette au bord d'un large tunnel transcellulaire d'environ 10 micromètres de rayon ceinturé par un câble rigide coloré en orange composé de filaments d'actine réticulé par la myosine-II.

Les maladies cardiovasculaires, notamment dans leur composante infectieuse, représentent une cause majeure de mortalité dans le monde. Des chercheurs de l'Inserm au Centre de Méditerranéen de Médecine Moléculaire de Nice révèlent dans un article paru dans la revue *Nature Communications* que les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux, et régulent les échanges entre le sang et les organes, possèdent la capacité intrinsèque de limiter l'élargissement de tunnels transcellulaires qu'induisent certaines toxines bactériennes de *Staphylococcus aureus*, *Clostridium botulinum* et *Bacillus anthracis*. Ce mécanisme protecteur permettrait de limiter la survenue de foyers infectieux secondaires et prévenir la perte de fonction de barrière de l'endothélium durant l'infection.

Des approches multidisciplinaires conduites par ce consortium international comprenant des équipes de l'Institut Curie, l'Institut Pasteur de Lille et l'Université de Lorraine ont permis de révéler que le cytosquelette cellulaire forme un câble rigide autour des tunnels pour limiter leur élargissement (figure). Ceci a été mis en évidence grâce à une technique de nanochirurgie laser combinée à un modèle théorique de démouillage cellulaire dérivé des études de Pierre-Gilles de Gennes et Françoise Brochard-Wyart. Cette technique de nanochirurgie optique

permet de couper les câbles intracellulaires sans altérer la cellule et de mesurer la dynamique d'élargissement des tunnels qui en résulte. Grâce à de nouvelles approches de biomécanique, notamment par analyse en microscopie à force atomique, combinées au criblage de facteurs cellulaires contrôlant la formation de ces câbles, le rôle central de la protéine ezrine a été mis en évidence. Celle-ci se trouve enrichie au bord des tunnels, où elle stabilise les filaments d'actine qui peuvent alors s'organiser en un câble rigide par l'action combinée de la myosine-II. L'inactivation de ces facteurs conduit à la formation de câbles lâches, peu résistants, ce qui résulte en un élargissement dramatique des tunnels. Des tunnels transcellulaires sont observés *in vivo* dans l'endothélium qui tapisse les vaisseaux sanguins d'organes à grandes capacités d'échanges tels, que le foie et les reins. De tels tunnels sont aussi impliqués dans la migration des cellules immunitaires entre le sang et les organes. Ce travail suggère donc de nouvelles fonctions régulatrices de l'ezrine et de la myosine-II dans la perméabilité vasculaire. Il montre l'importance de développer des approches multidisciplinaires pour mieux appréhender les causes physiopathologiques infectieuses et moduler la fonction de barrière de l'endothélium.

Laboratoires impliqués dans cette étude :

Emmanuel Lemichez

Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), INSERM, Université de Nice Sophia-Antipolis, Nice, France.

David Gonzalez-Rodriguez

[LCP-A2MC](#), Institut Jean Barriol, Université de Lorraine, Metz, France.

Frank Lafont

Centre d'étude des infections et de l'immunité, Institut Pasteur de Lille, Centre hospitalier régional de Lille, Université de Lille, Lille, France

Patricia Bassereau

Laboratoire de Physico Chimie, Institut Curie, Université Paris Sciences et Lettres, Paris, France

Pekka Lappalainen

Institute of Biotechnology, Université d'Helsinki, Helsinki, Finlande

Tatyana Svitkina

Département de Biologie, Université de Pennsylvanie, Philadelphie, USA.