Le rôle des cellules structurelles dans l'immunité pulmonaire antivirale néonatale

Pascale Lebeau, Emma Lambert, Mélissande Osouf, Erwan Pernet

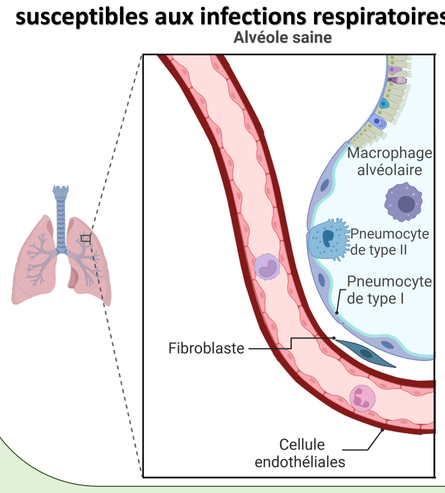
Département de biologie médicale, Groupe de Recherche en Signalisation Cellulaire, UQTR

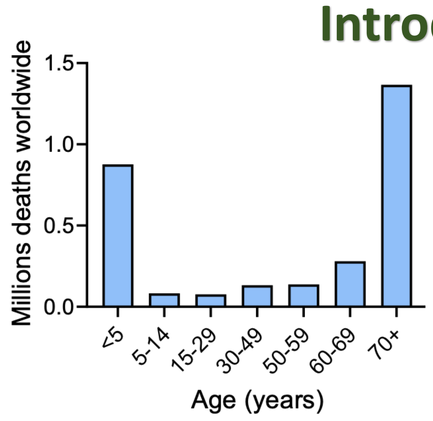
Introduction

Les 2 populations les plus sensibles : **PÉDIATRIQUE** et GÉRIATRIQUE

Première cause de mortalité dans le monde pour la population de moins de 5 ans : LES INFECTIONS RESPIRATOIRES PROFONDES

Pourquoi est-ce que les enfants de moins de 5 ans sont-ils plus susceptibles aux infections respiratoires ?



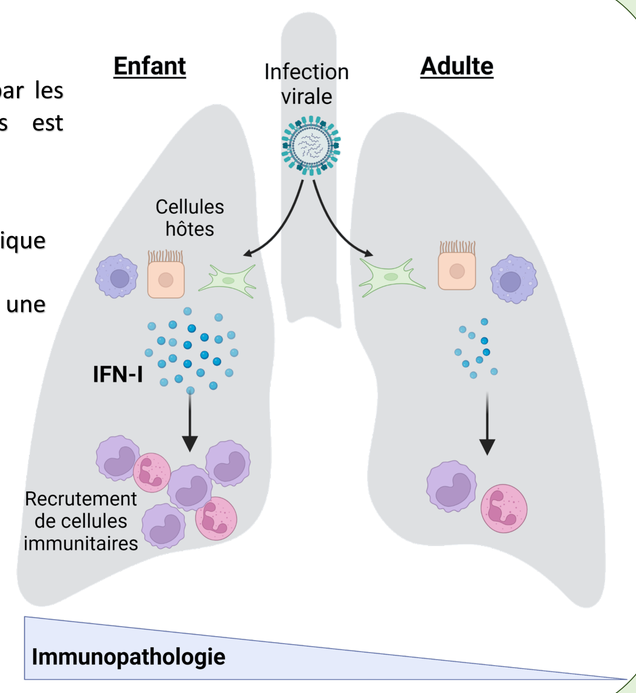


HYPOTHÈSE

La production dérégulée d'interférons de type I (IFN-I) par les fibroblastes dans les poumons des jeunes enfants est responsable des réponses immunitaires pathologiques

OBJECTIFS

1. Établir un modèle murin pour étudier le rôle pathologique des IFN-I issus des fibroblastes
2. Déterminer les mécanismes conduisant à une hyperproduction d'IFN-I par les fibroblastes



Lors d'infections respiratoires, il y a production de cytokines par les cellules immunitaires et structurelles dont **les interférons de type I (IFN-I)**

Rôle des IFN-I : antiviral via la production de gènes stimulés par l'interférons (**ISG**)

Les cellules structurelles : Épithéliales (pneumocytes de type I et II) : paroi alvéolaire
Endothéliales : paroi vasculaire
Fibroblastes : maintien de la structure et de la matrice extracellulaire

Peu de connaissances quant au(x) rôle(s) que peut jouer les cellules structurelles dans l'immunité

Méthodes

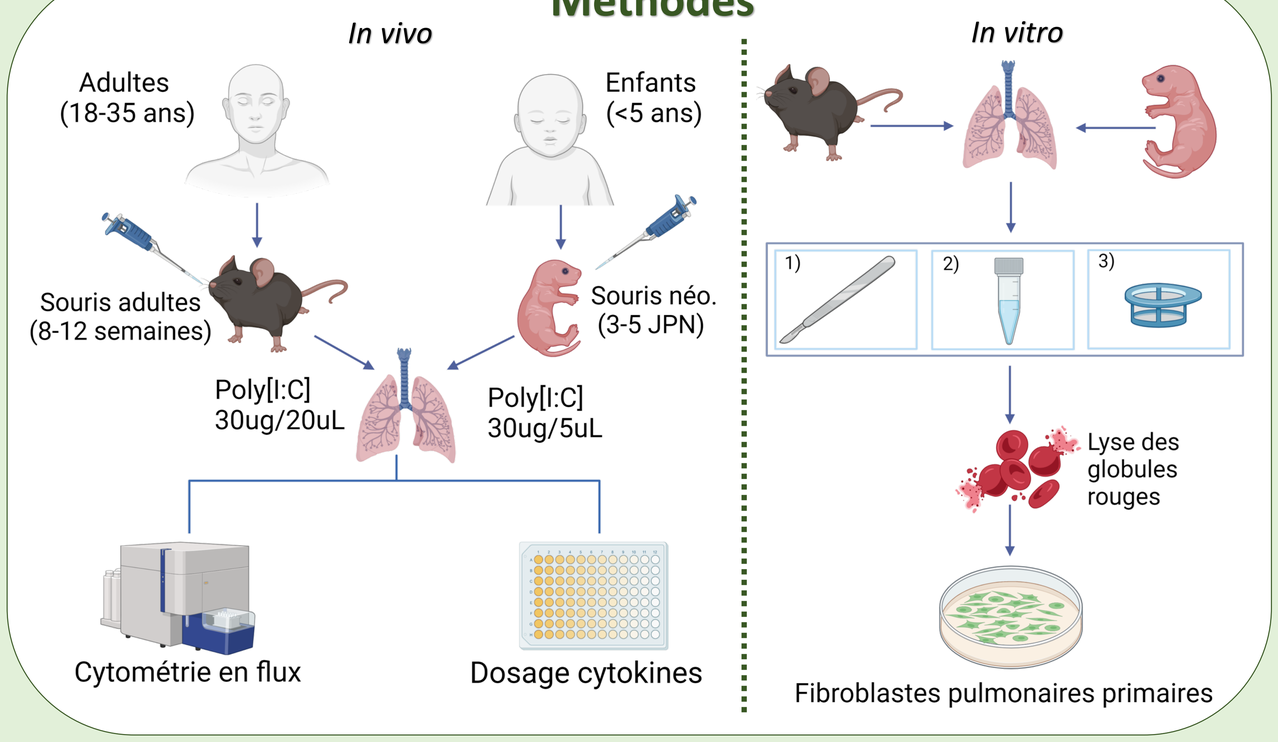


Fig.1 Comparaison de l'inflammation adulte *vs* néonatale

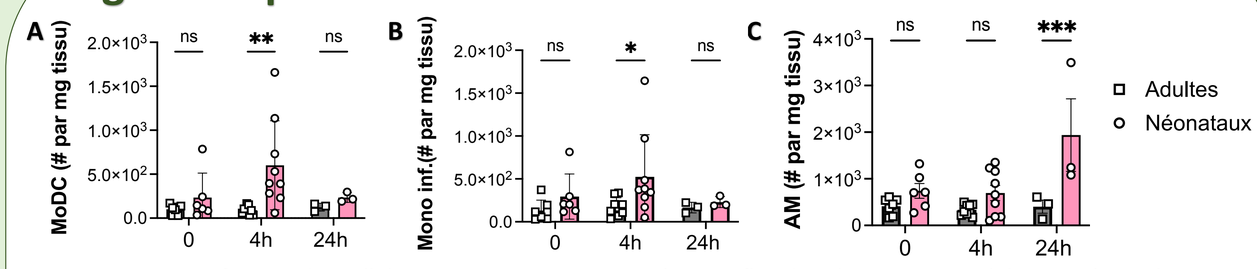


Fig 1A, B, C. Quantification des cellules immunitaires par cytométrie en flux dans les poumons adultes et néonatales suivant 4h et 24h d'instillation au poly[I:C] (Cellules dendritiques dérivés monocytes **A**, monocytes inflammatoires **B**, Macrophages alvéolaires **C**) 2-way ANOVA, Sidak *P < 0,05 ; **P < 0,01 ; ***P < 0,001

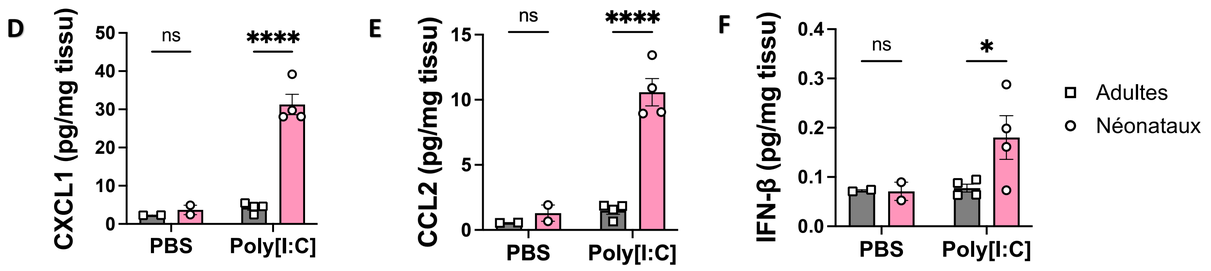
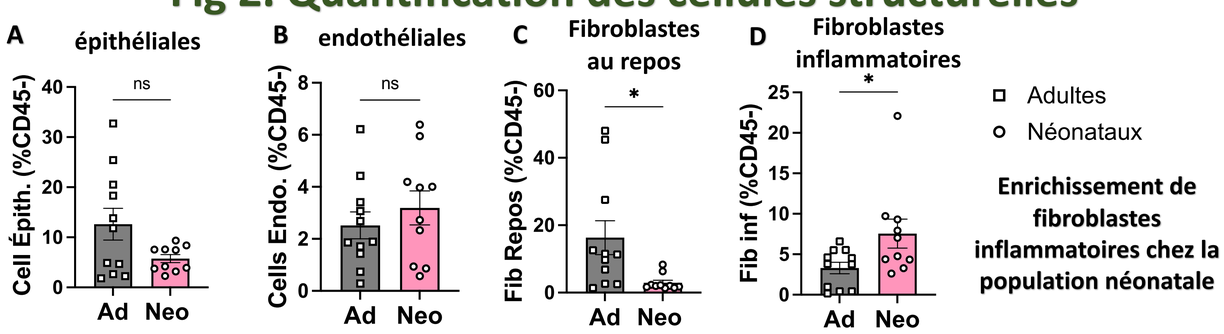


Fig 1D, E, F. Quantification de cytokines par ELISA dans les homogénats de poumon des populations adultes et néonatales stimulés 2h au poly[I:C] (CXCL1 **D**, CCL2 **E**, IFN-β **F**) 2-way ANOVA, Sidak *P < 0,05 ; ****P < 0,0001

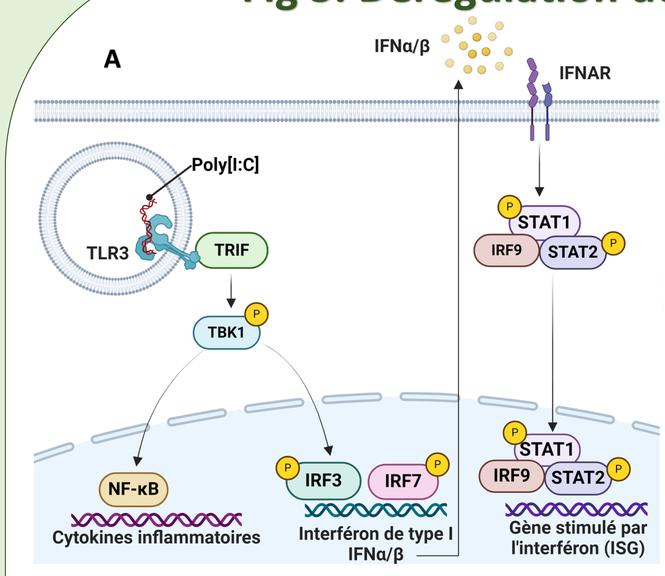
Fig 2. Quantification des cellules structurelles



Enrichissement de fibroblastes inflammatoires chez la population néonatale

Fig 2. Quantification par cytométrie en flux des populations cellulaires structurelles de poumons adultes et néonatales (Épithéliale **A**, Endothéliales **B**, Fibro. au repos **C**, Fibro inflammatoires **D**). Unpaired T test; Sidak *P < 0,05

Fig 3. Dérégulation de la voie des IFN-I



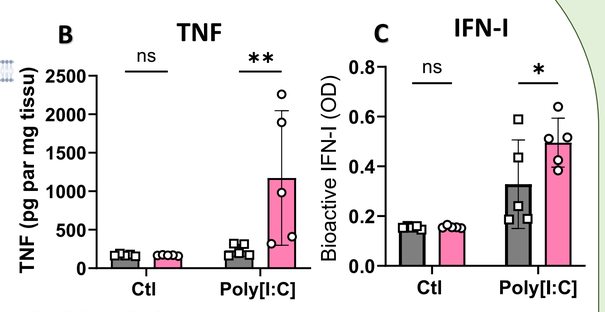
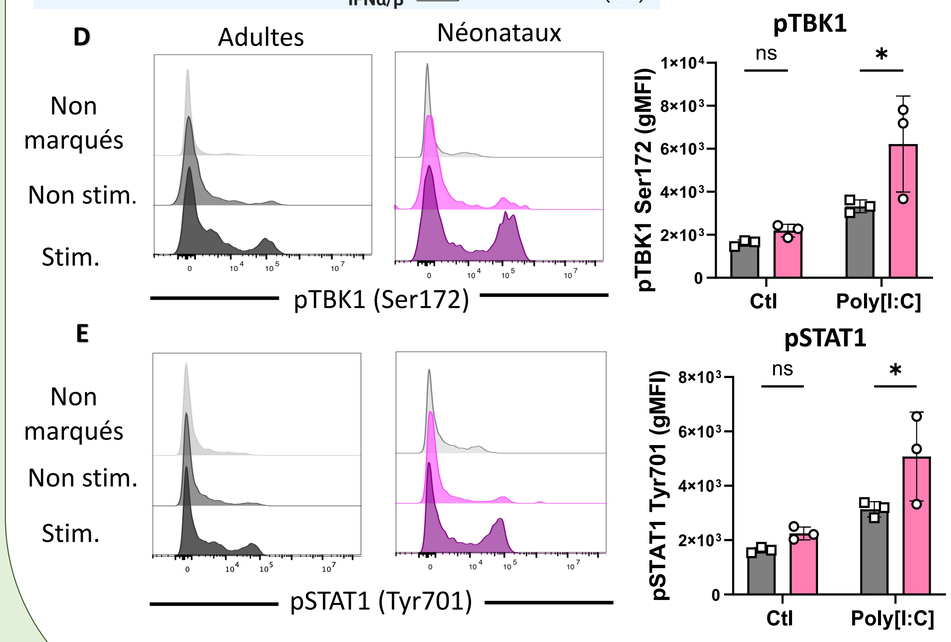


Fig 3B et C. Quantification des cytokines produites par les fibroblastes pulmonaires adultes et néonataux *ex vivo* (TNFα **B**, IFN-I **C**). 2-way ANOVA, Sidak *P < 0,05 ; **P < 0,01

Fig 3A. Schématisation de la voie de signalisation responsable de la production d'IFN-I et d'ISGs.



Augmentation des niveaux de phosphorylation de TBK1 et STAT1 responsables de la production d'ISGs chez la population néonatale

Fig 3D et E. Niveaux de phosphorylation par cytométrie en flux des protéines TBK1 **(D)** et STAT1 **(E)** impliquées dans la voie de signalisation des IFN-I. 2-way ANOVA, Sidak *P < 0,05

Conclusion

Le modèle murin néonatale présente plus d'inflammation que l'adulte, notamment un plus grand recrutement de cellules immunitaires et une plus grande production de cytokines ;

Production plus importante de cytokines inflammatoires et antivirales par les fibroblastes pulmonaires néonatales causée par une dérégulation de la voie de signalisation des IFNs ;

Les fibroblastes jouent un rôle non-négligeable quant à l'activation du système immunitaire et à l'élimination des pathogènes

Remerciements

Labo Pernet
Erwan Pernet, PhD
Emma Lambert, stagiaire
Mélissande Osouf, stagiaire
Tamara Robitaille, stagiaire
Katryna Boudreau-Désilets, stagiaire

Labo Pépin
Geneviève Pépin, PhD MBA
Félix-Antoine Aubé-LeChasseur, M Sc.
Amel Bidias, M Sc.
Samuel Bertrand Perron, M Sc.
Geneviève Boudreau, stagiaire