

Défaut des voies immuno-métaboliques des macrophages dans la mucoviscidose

Auteurs :

Kaitlin Hamiltona, Kathrin Krausea¹, Asmaa Badra, Kylene Dailya, Shady Estfanousa, Mostafa Eltobgya, Arwa Abu Khweeka^b, Midhun N.K. Annea, Cierra Caraficea, Daniel Baetzholda, Jeffrey R. Tonnigesc, Xiaoli Zhangd, Mikhail A. Gavriline, Narasimham L. Parinandie, Amal O. Amera

Affiliations:

^aDepartment of Microbial Infection and Immunity, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA

^bDepartment of Biology and Biochemistry, Birzeit University, Birzeit, West Bank, Palestine

^cCampus Microscopy and Imaging Facility, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA

^dCenter for Biostatistics, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA

^eDepartment of Internal Medicine, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA

¹Present address: Max Planck Unit for the Science of Pathogens, Berlin, Germany

Quelle était notre question de recherche ?

Les macrophages sont des cellules du système immunitaire qui phagocytent et tuent généralement les bactéries, mais ces cellules ne fonctionnent pas correctement chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Le but de notre étude était d'identifier comment les mitochondries contribuent au dysfonctionnement des macrophages. Les mitochondries sont bien connues comme étant la centrale énergétique de la cellule, produisant de l'énergie que les cellules utilisent pour faire leur travail. D'autre part, les mitochondries jouent un rôle clé dans le système immunitaire en régulant l'activité des macrophages.

Pourquoi est-ce important ?

Les macrophages qui ne fonctionnent pas bien ont des difficultés à tuer les bactéries. Cela contribue aux infections bactériennes chroniques dans la mucoviscidose.

On sait que les mitochondries sont dysfonctionnelles dans d'autres types de cellules dans la mucoviscidose, telles que les cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires. Cependant, on ne sait pas grand-chose sur les mitochondries des macrophages.

En étudiant les mitochondries des macrophages dans la mucoviscidose, nous améliorons notre compréhension des facteurs qui empêchent le système immunitaire de bien fonctionner. Cela pourrait conduire à la mise au point de nouveaux traitements de la mucoviscidose pouvant traiter les mitochondries afin d'améliorer la capacité des macrophages à tuer les bactéries.

Qu'avons-nous fait ?

Nous avons isolé des macrophages de souris saines et de souris atteintes de mucoviscidose. Nous avons ensuite effectué plusieurs tests fonctionnels pour étudier le fonctionnement des mitochondries des macrophages malades par rapport à celui des mitochondries des macrophages sains. Nous avons également étudié l'impact de l'infection sur la fonction mitochondriale en infectant les macrophages avec des bactéries de type *Burkholderia cenocepacia*. Il s'agit d'une bactérie multi résistante qui provoque de graves infections pulmonaires chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Qu'avons-nous trouvé ?

Nous avons découvert que les mitochondries des macrophages atteints de mucoviscidose ne peuvent pas fonctionner aussi bien que les mitochondries des macrophages sains avant et après l'infection.

Les mitochondries des macrophages atteints sont apparues plus fragmentées après l'infection, ce qui indique que les mitochondries sont endommagées et ne fonctionnent pas bien.

Lors d'une infection, les mitochondries produisent des « espèces réactives d'oxygène mitochondrial » (mROS), qui sont utilisées pour attaquer et tuer directement les bactéries. Nous avons observé que les

mitochondries des macrophages des souris atteintes de mucoviscidose et infectés produisaient moins de mROS que les mitochondries des macrophages sains infectés.

Qu'est-ce que cela signifie et pourquoi faut-il être prudent ?

Des mitochondries saines sont essentielles au bon fonctionnement des macrophages, en particulier lorsque ces derniers combattent une infection bactérienne. Nos conclusions expliquent pourquoi les macrophages atteints de mucoviscidose ne tuent pas les bactéries aussi bien que les macrophages sains.

Et Après ?

Nous avons identifié plusieurs anomalies mitochondriales qui pourraient empêcher les macrophages de bien fonctionner dans la mucoviscidose.

Les prochaines étapes consistent à trouver des moyens de corriger ces défauts afin d'aider les macrophages à améliorer leur capacité à tuer les bactéries.