

10-12  
MAI  
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO  
Le Grand Large



**SFTTH**  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE THROMBOSE  
ET D'HÉMOSTASE



**irset**  
Institut de recherche en santé,  
environnement et travail



**Université  
de Rennes**

**Inserm**  
La science pour la santé  
From science to health



# Expression du récepteur P2Y12 sur les monocytes, macrophages dérivés de monocytes et cellules dendritiques et sa modulation par le ticagrelor

**A. Pontis**, A. Lescoat, M. Lelong, O. Fardel, I. Gouin-Thibault, V. Lecureur

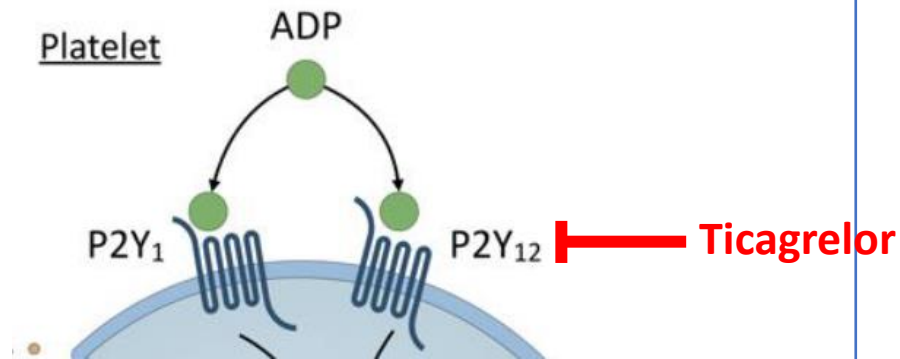
Equipe 1, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail),  
Université de Rennes

Université de Rennes, CHU Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR\_S 1085 - Rennes (France)

# Contexte

## P2Y12

Récepteur transmembranaire à l'ADP

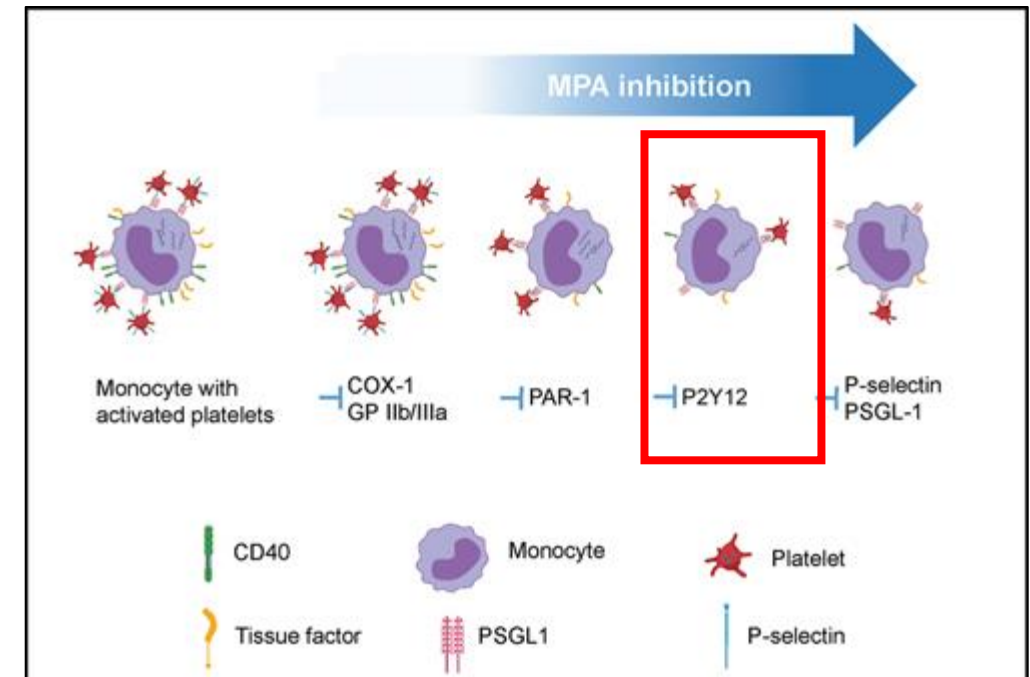


Expression majoritairement **plaquettaire**  
 ⇒ Inhibition de l'activation plaquettaire par les **anti-P2Y12** (ticagrelor...)

Présent sur des **cellules de l'immunité**

## Thrombo-inflammation

Interaction cellules de l'immunité – plaquettes  
 ⇒ Effet des anti-P2Y12 ?



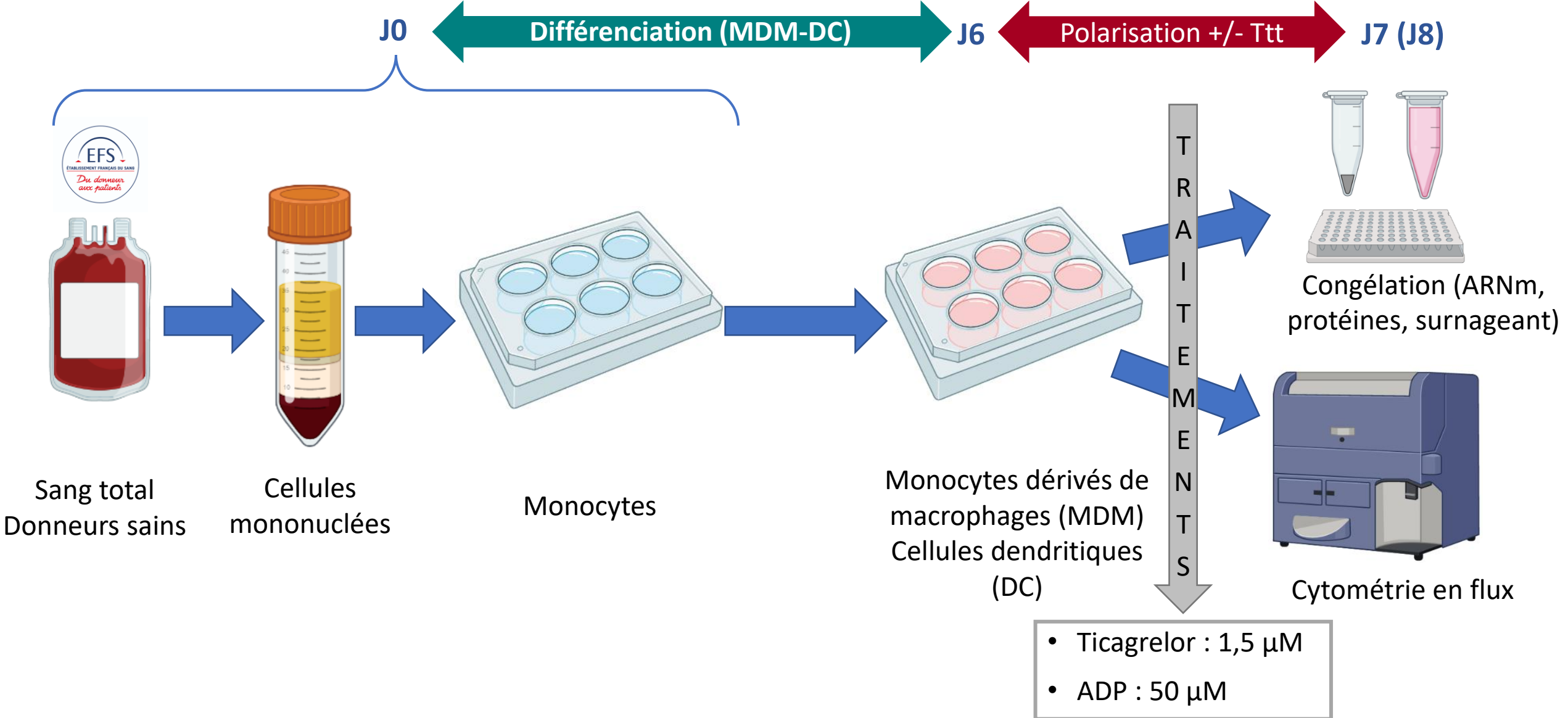
MPA=amas monocytes-plaquettes

Expression et rôle extra-plaquettaires du récepteur P2Y12 mal définis notamment sur les cellules dérivées de monocytes

# Objectifs

- I- Expression du récepteur P2Y<sub>12</sub> (P2Y<sub>12</sub>R) sur les monocytes, les macrophages dérivés de monocytes (MDMs) et les cellules dendritiques (DC)
- II- Voie de régulation de l'expression de P2Y<sub>12</sub>R au cours de la différenciation et activation monocytaire-macrophagique
- III- Impact direct du ticagrelor et de son ligand (ADP) sur l'expression de P2Y<sub>12</sub>R dans les MDMs

# Matériels et méthodes

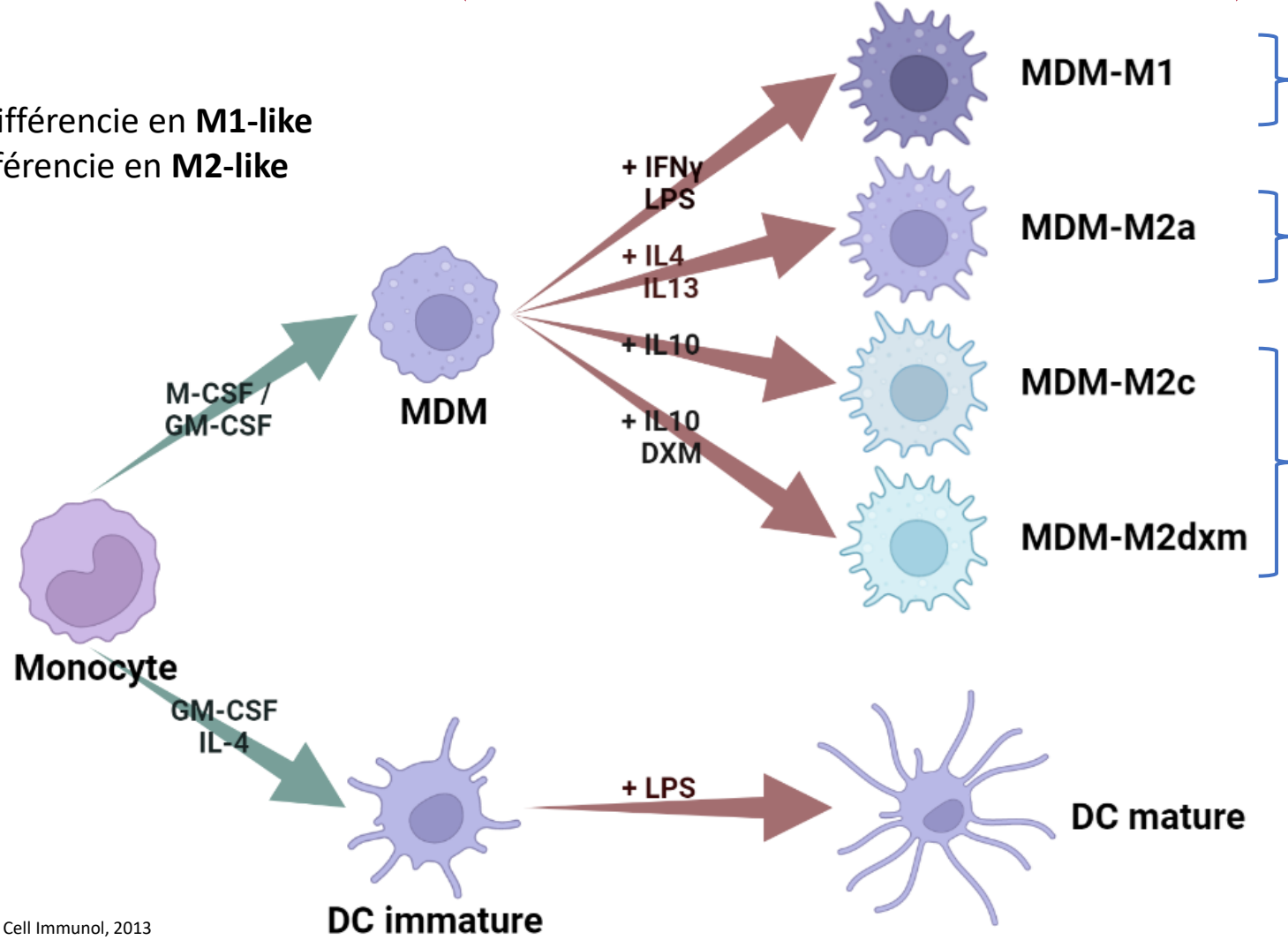


# Matériels et méthodes



Macrophages = cellules **plastiques**

**GM-CSF** : différencie en **M1-like**  
**M-CSF** : différencie en **M2-like**



Macrophages pro-inflammatoires (voie classique)

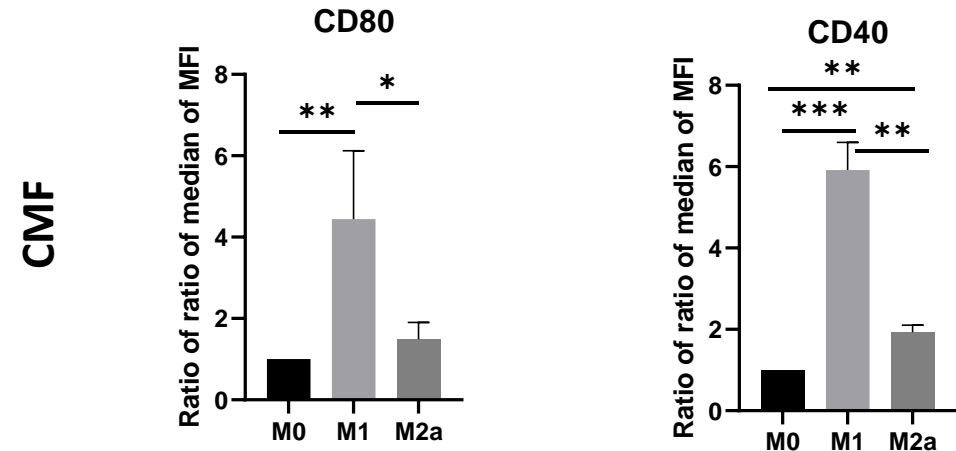
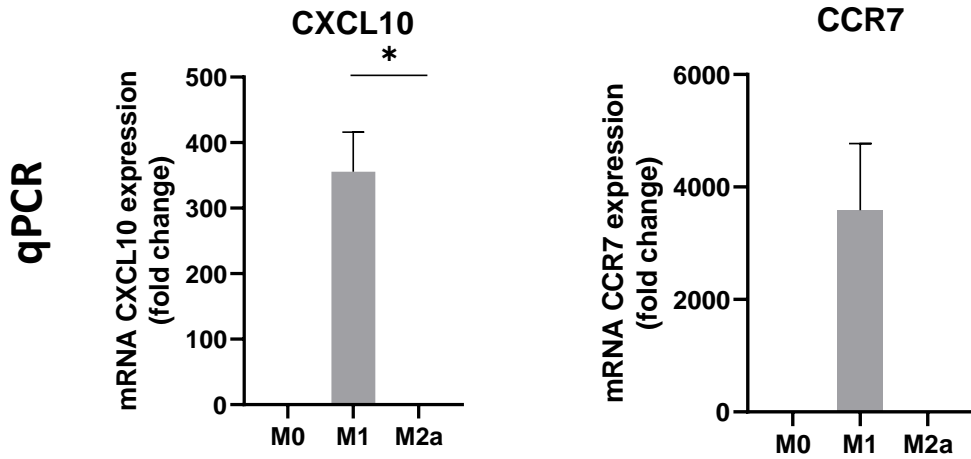
Macrophages pro-fibrosants (voie alternative)

Macrophages anti-inflammatoires (voie alternative)

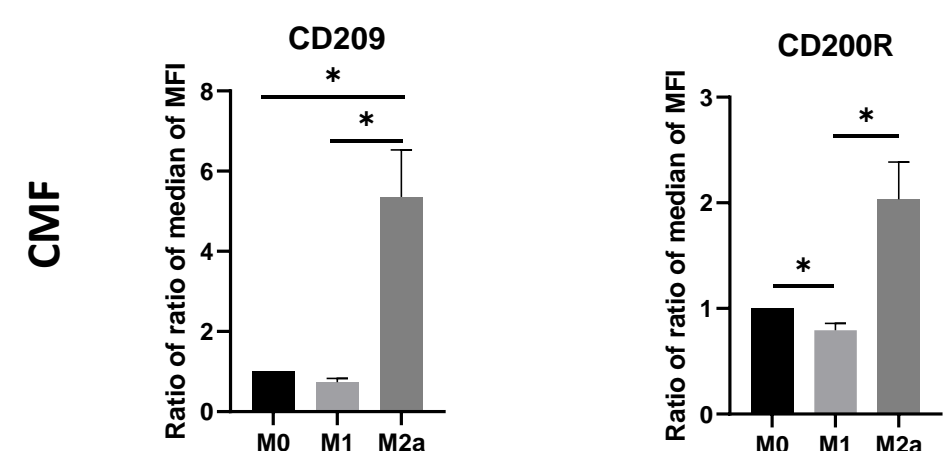
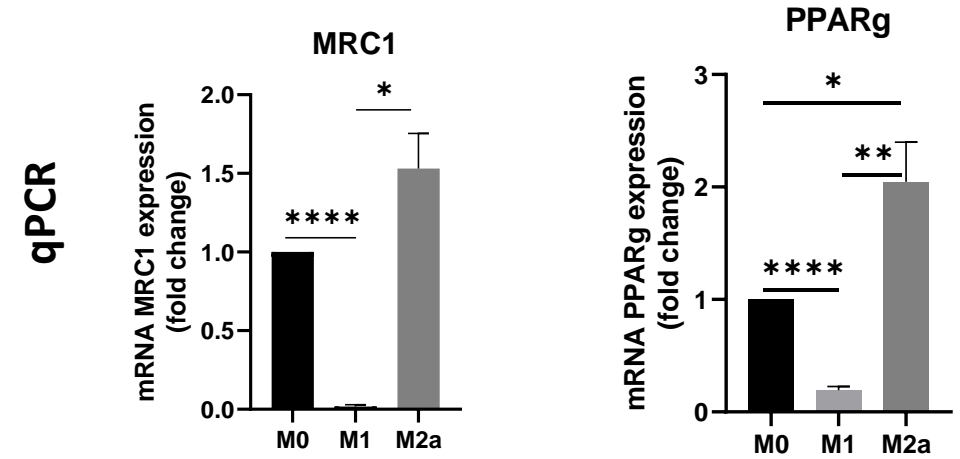
DXM : dexaméthasone

## Validation du modèle de différenciation et polarisation macrophagique *in vitro*

### Validation de la polarisation M1

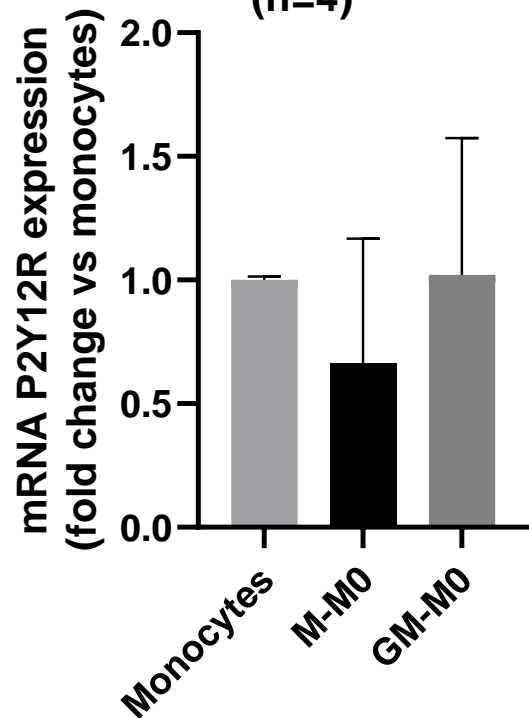


### Validation de la polarisation M2a

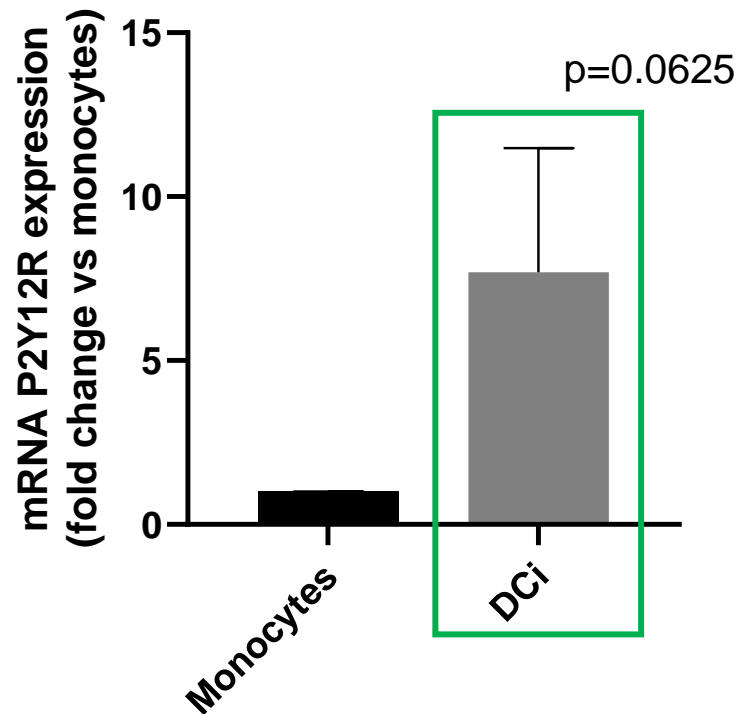


## I- Expression de P2Y12R au cours de la différenciation monocyttaire (qPCR)

Expression de P2Y12R au cours de la différenciation des Monocytes en MDM (n=4)



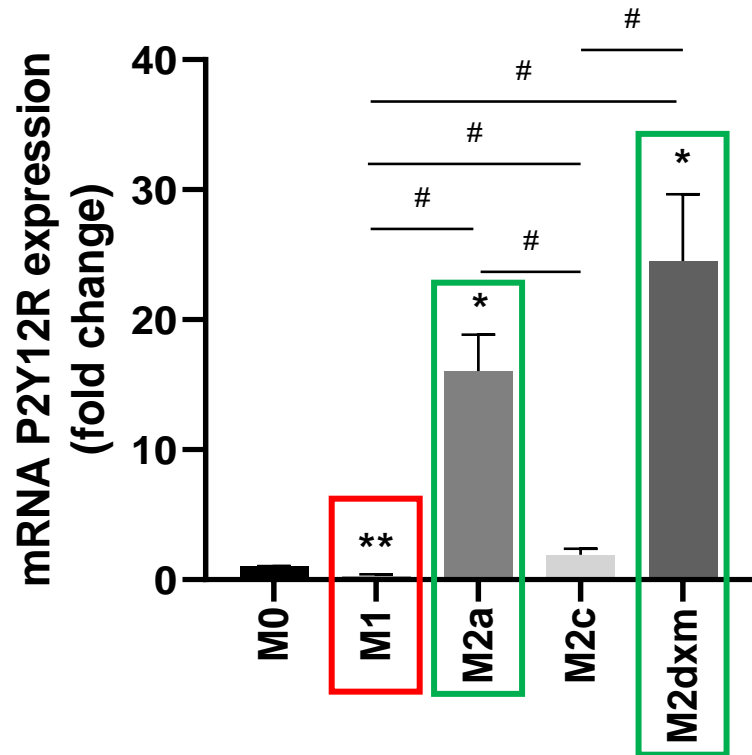
Expression de P2Y12R au cours de la différenciation des Monocytes en DCi (n=5)



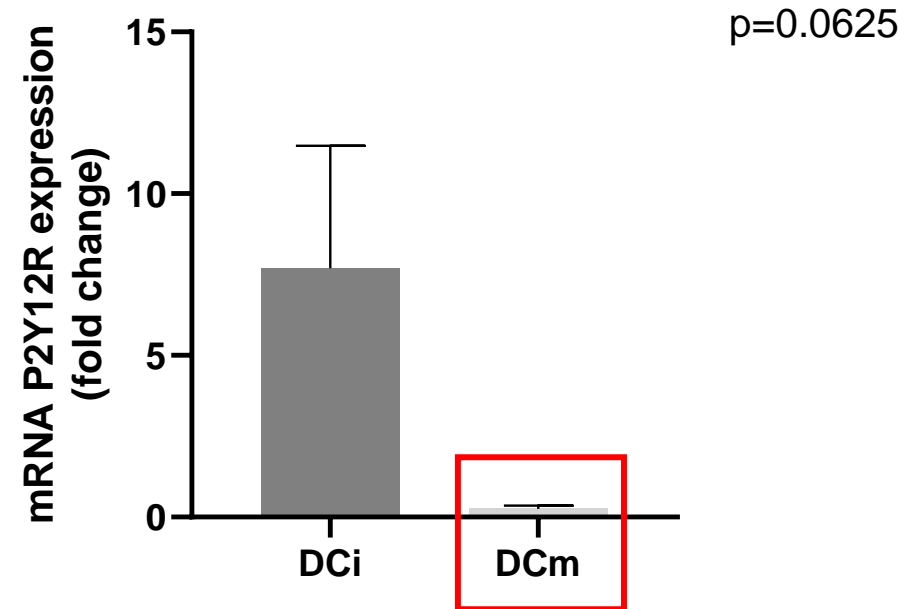
- Absence d'effet de la différenciation macrophagique sur l'expression de P2Y12R
- Rôle **inducteur** d'IL-4 sur l'expression de P2Y12R

## I-Expression de P2Y12R au cours de la polarisation/activation (qPCR)

**P2Y12R et polarisation dans les MDM différenciés au M-CSF (M-MDM) (n=6)**



**P2Y12R et activation des DC (n=5)**



L'expression de P2Y12R semble régulée par :

- IL-4 (M2a) et DXM (M2dxm) : rôle **inducteur**
- LPS (M1 et DCm) : effet **inhibiteur**

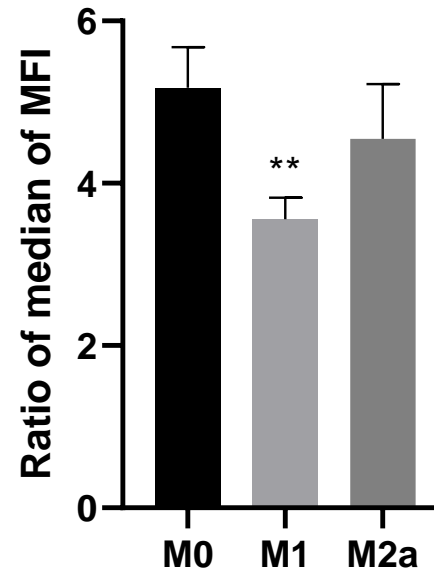


## I- Expression membranaire de P2Y12R au cours de la polarisation/activation (CMF)

### Expression membranaire de P2Y12R et polarisation macrophagique

N=11

Marquage membranaire  
Polarisation 24 heures



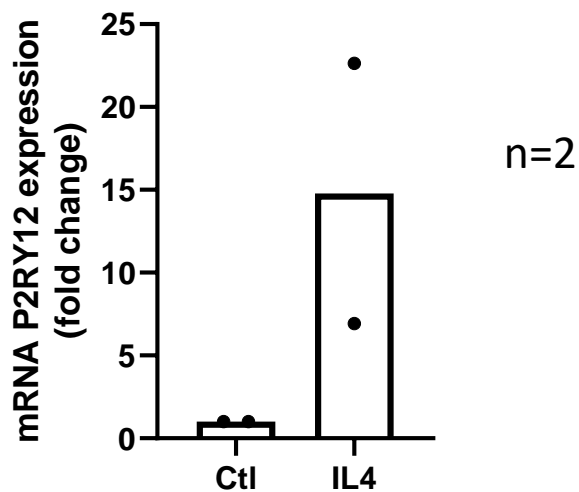
- Confirmation de la **diminution** d'expression du récepteur P2Y12 dans les **MDM-M1**
- Induction non observée dans les MDM-M2a, y compris après 48h de polarisation
  - Autre durée de polarisation à tester

## II-Régulation de l'expression de P2Y12R (qPCR)

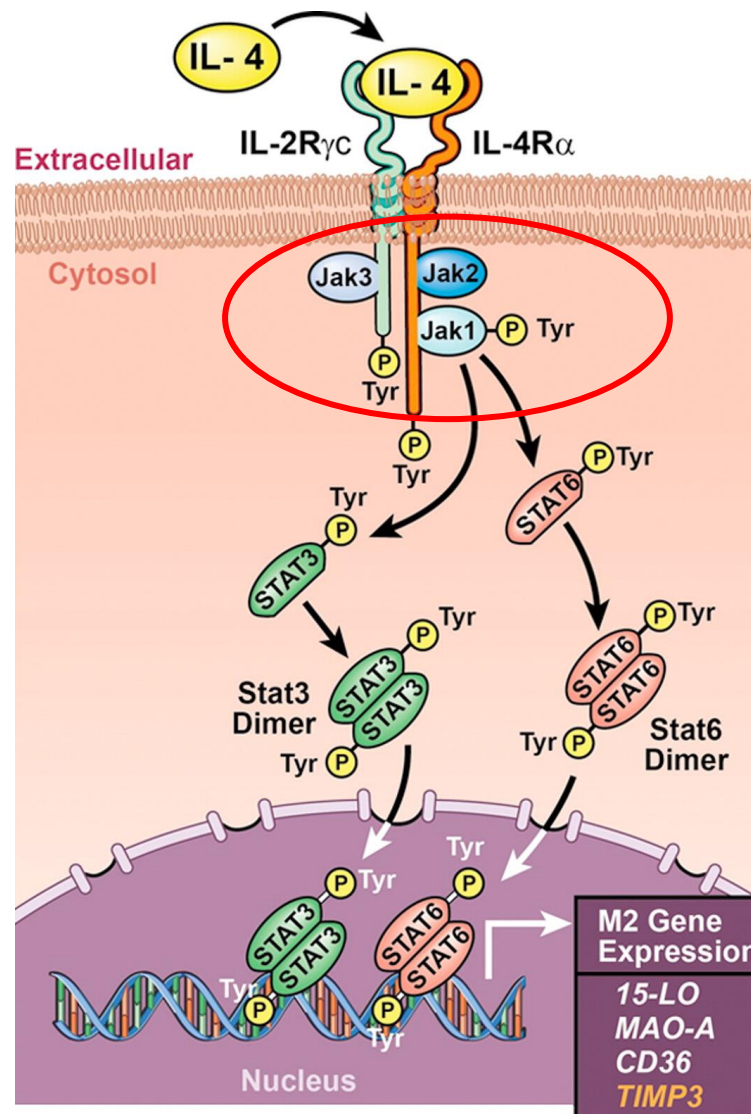
Modulation de P2Y12R par :

- IL-4
- Dexaméthasone
- LPS

Expression de P2Y12R et traitement par IL4 dans les MDM-M0



⇒ Focus sur la **voie de signalisation IL-4**

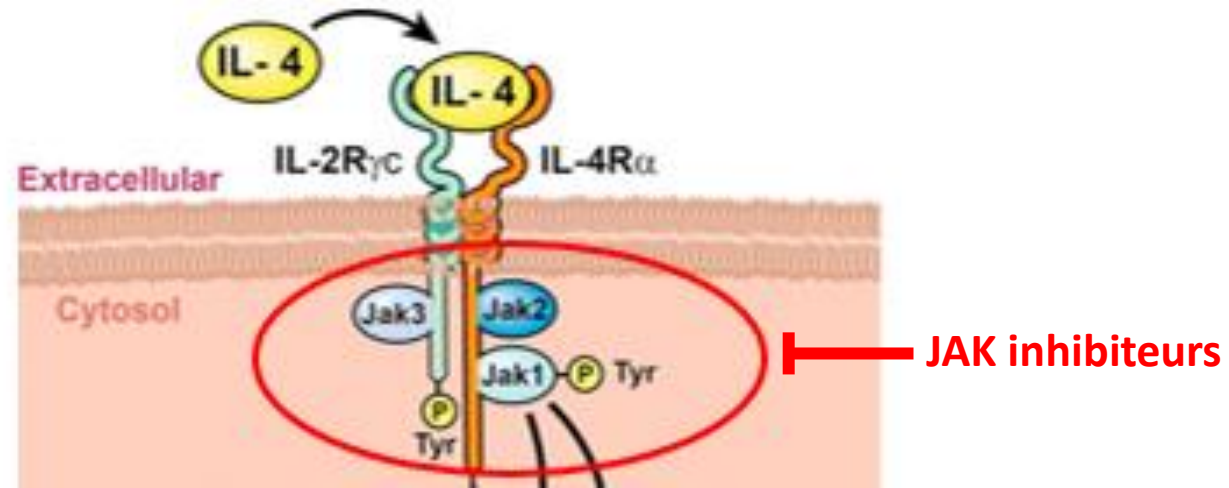
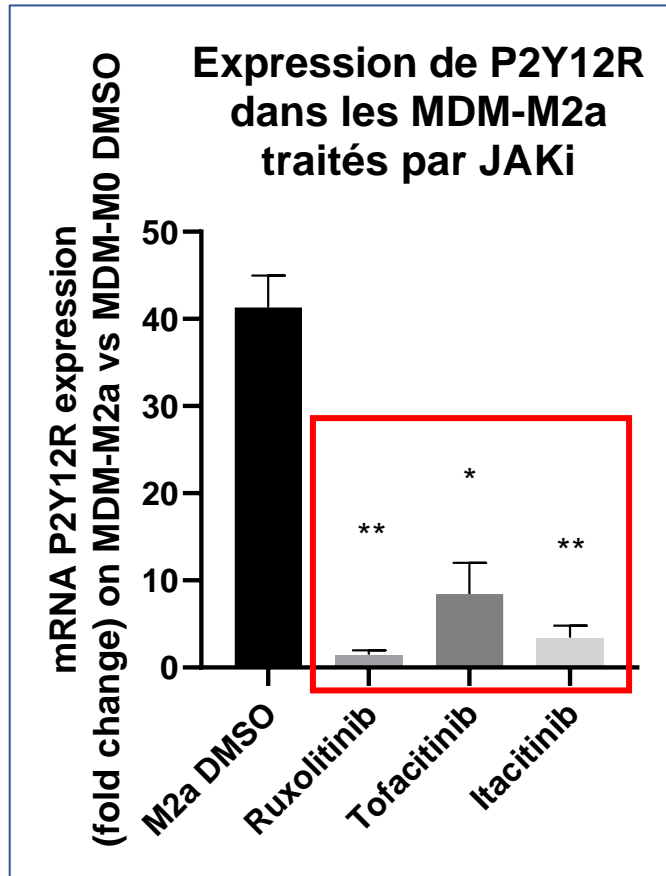


### JAK inhibiteurs (JAKi)

Ruxolitinib : JAK 2/1  
 Tofacitinib : JAK 3 et 2  
 Itacitinib : JAK 1

## II-Régulation de l'expression de P2Y12R par les JAKi (qPCR)

n=4



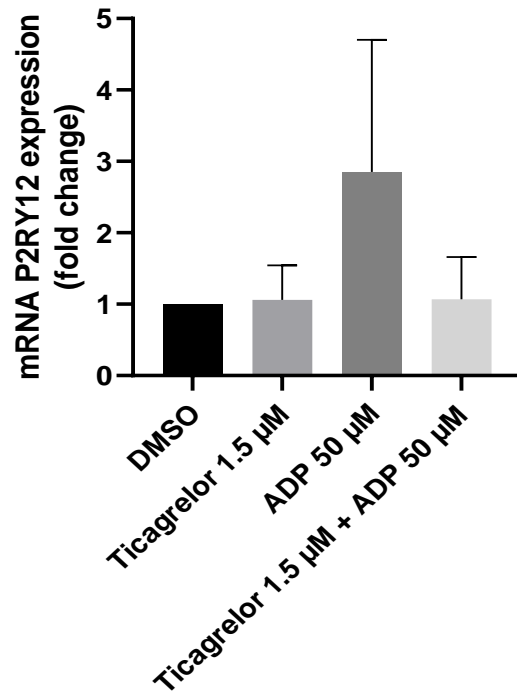
Rôle de la **voie de signalisation JAK/STAT** dans la régulation de l'expression de P2Y12R dans les MDM-M2a

→ Hypothèse d'une **régulation positive** de P2Y12R par **IL-4**

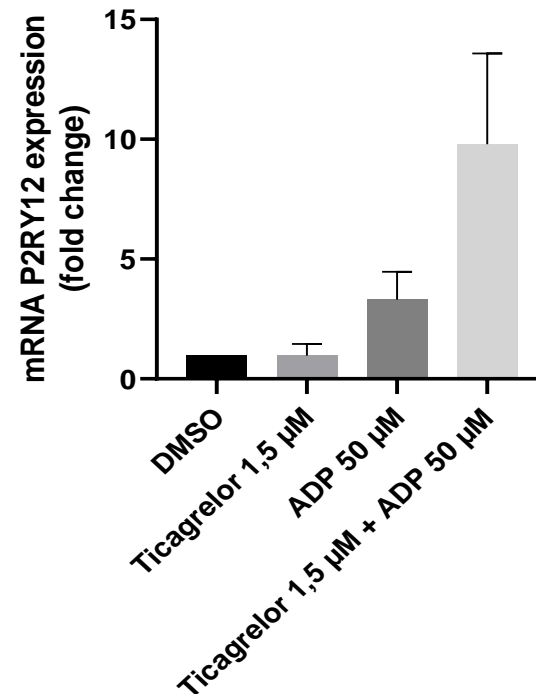
## III- Modulation de l'expression de P2Y12R (qPCR)

### Impact du ticagrelor et de l'ADP sur l'expression du P2Y12R dans les MDMs

Modulation of P2Y12R expression  
in MDM-M0



Modulation of P2Y12R expression  
in MDM-M2a



n=5

Pas de modulation d'expression de P2Y12R avec le ticagrelor  
Tendance à l'induction de P2Y12R en présence d'ADP

# Conclusion et perspectives

## Le récepteur P2Y12

- ✓ Présent sur les MDM et les DC
- ✓ Exprimé différemment selon le profil d'activation cellulaire :
  - ✓ Expression **induite** par l'**IL-4** selon un mode d'action **JAK/STAT-dépendant**
  - ✓ Expression **induite** par la **dexaméthasone**
  - ✓ Expression **réprimée** par le **LPS**
- ✓ Expression non modulée par la présence de ticagrelor
- ✓ Expression possiblement induite par l'ADP

## Perspectives

- Etudier l'impact direct du ticagrelor sur les **fonctionnalités** des MDM et des DC
- Etudier le rôle **indirect** du ticagrelor sur les monocytes, MDM et DC via les interactions leuco-plaquettaires





Pr Valérie LECUREUR  
Dr Isabelle GOUIN-THIBAUT

Pr Olivier FARDEL  
Dr Alain LESCOAT

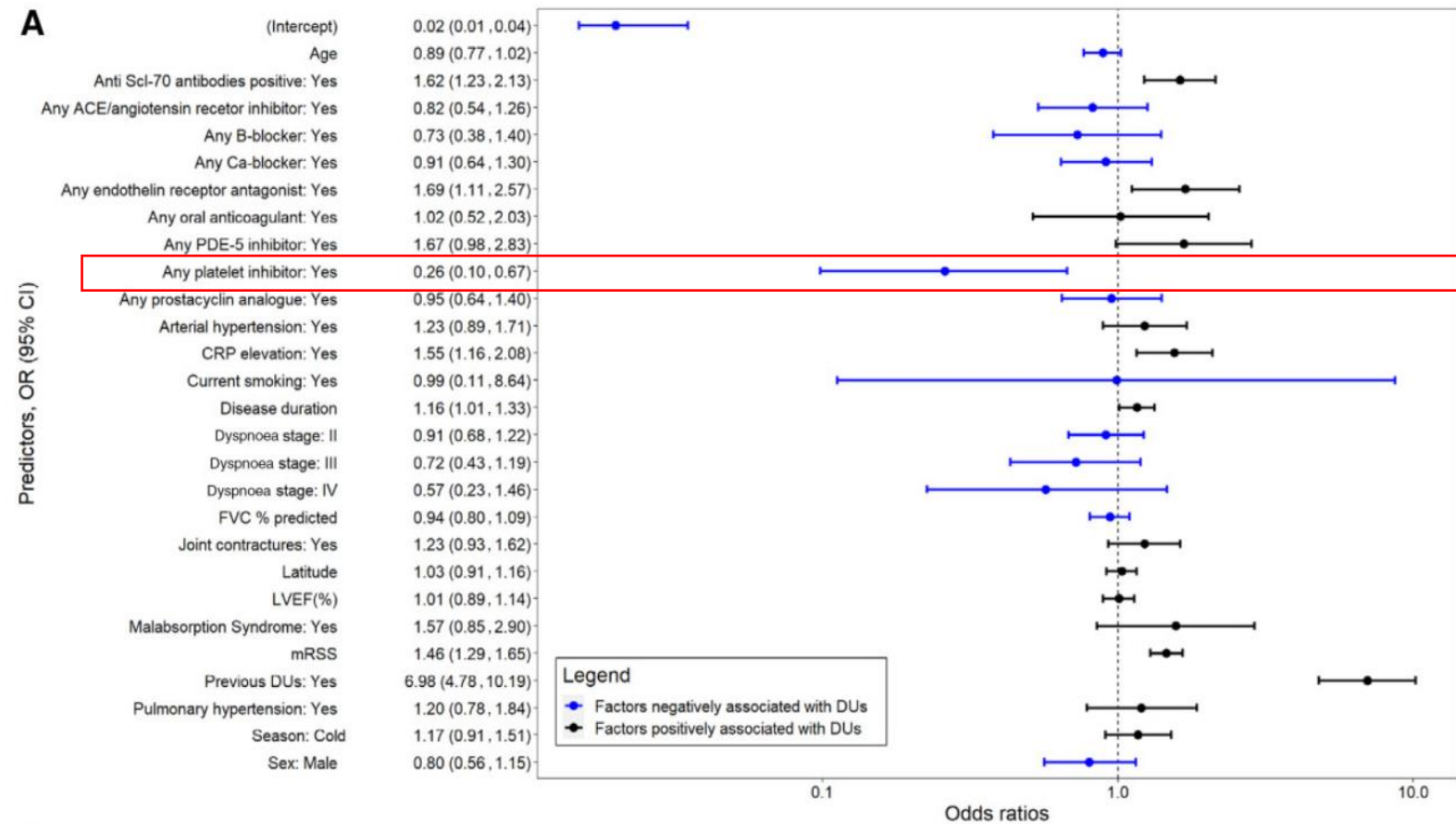
Marie LELONG  
Laura MORIN  
Claudie MORZADEC

Equipe 1, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), Université de Rennes

# Contexte

**Inhibition plaquettaire et sclérodémie systémique**  
= Meilleur prédicteur associé à une diminution de la survenue d'ulcères digitaux

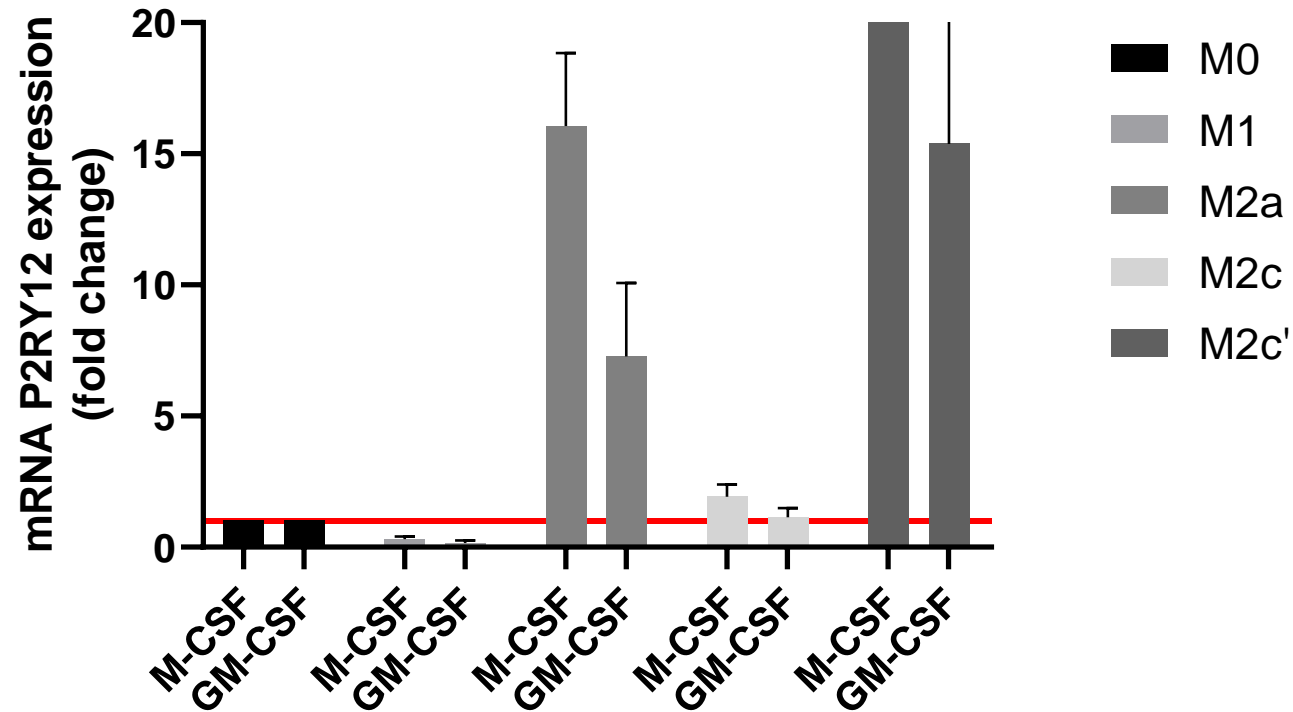
**Fig. 1** Model presentation



# Résultats

## Expression de P2Y12R au cours de la différenciation monocytaire (qPCR)

### Expression de P2RY12 au cours de la polarisation M-CSF et GM-CSF





10-12  
MAI  
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large



Université  
de Rennes



# P2Y12 receptor expression on monocytes, monocytes-derived macrophages and dendritic cells and modulation by ticagrelor

A. Pontis , A. Lescoat , M. Lelong , O. Fardel , I. Gouin-Thibault , V.  
Lecureur