

CONGRÈS
d'ÉTUDES FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE



10-12
MAI
2023



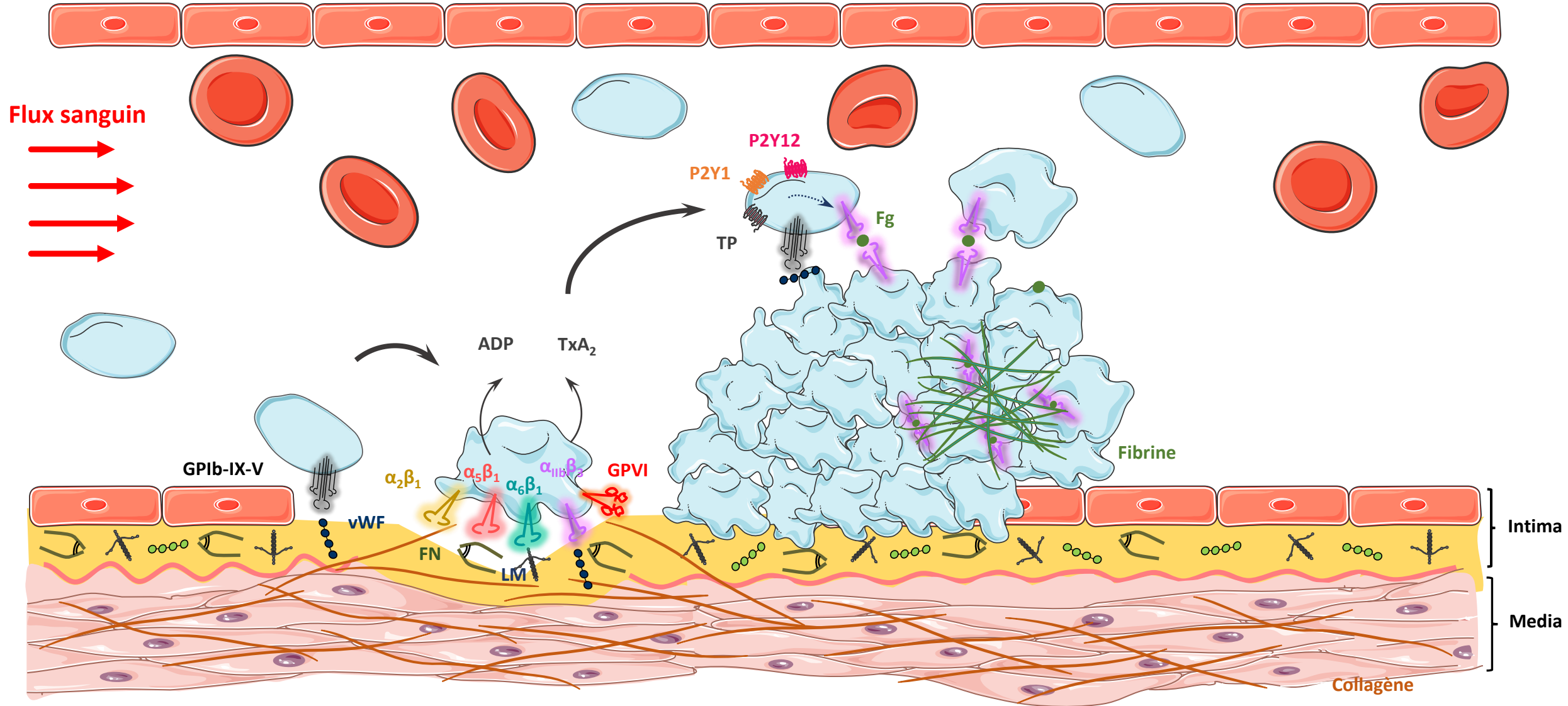
Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires jouent un rôle clé en hémostase, en thrombose artérielle et dans les métastases tumorales

Emily Janus-Bell

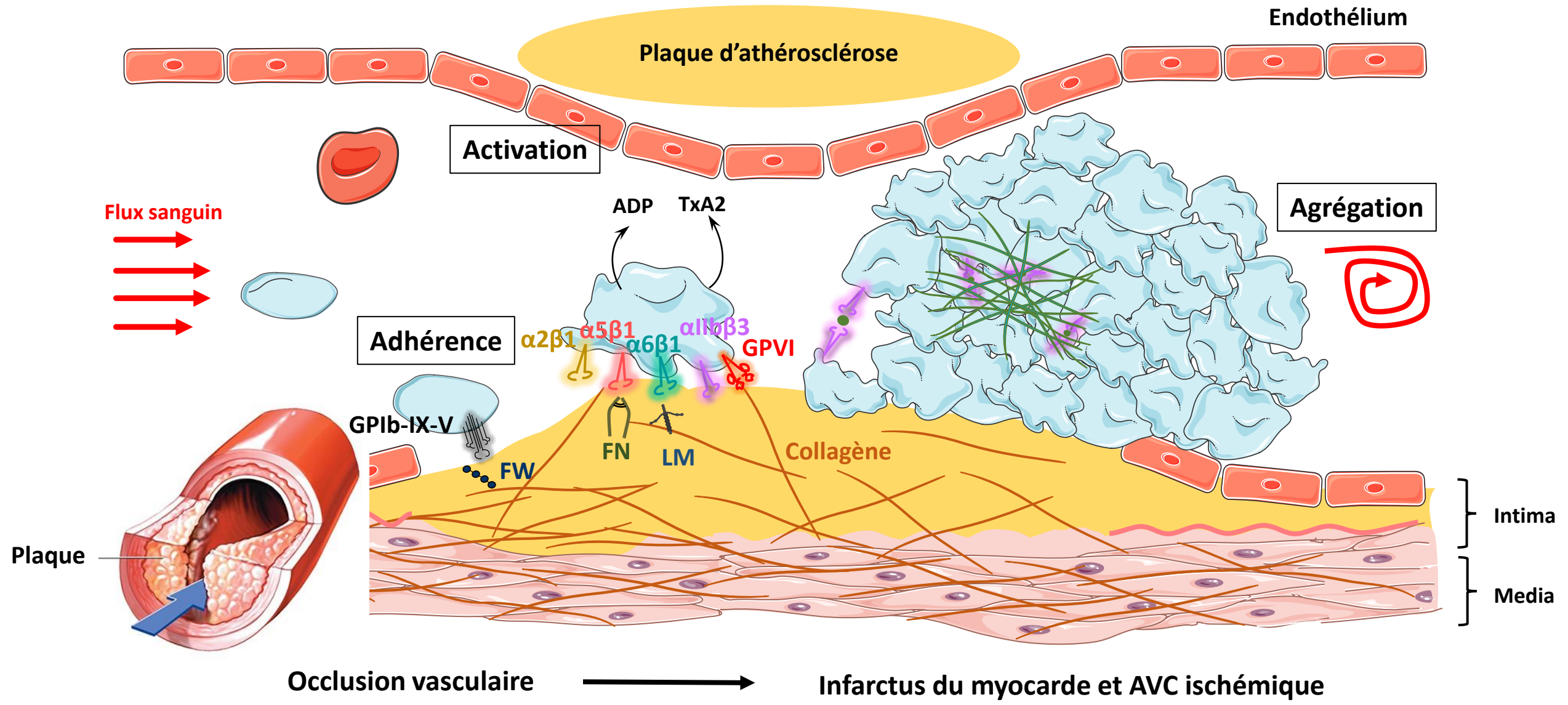
INSERM UMR_S1255

« Biologie et pharmacologie des plaquettes sanguines : hémostase, thrombose, transfusion »

Hémostase



La thrombose artérielle



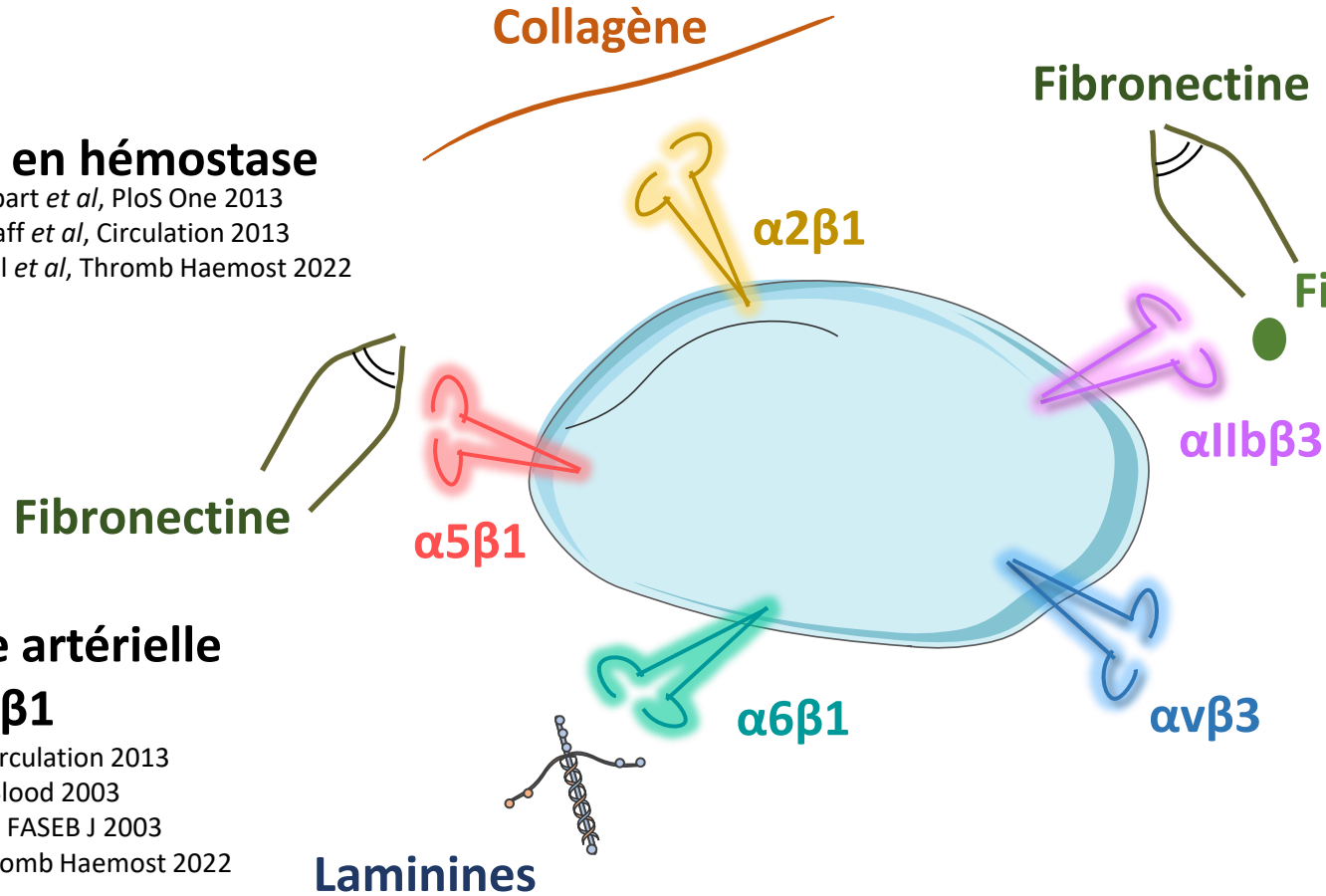
Les intégrines plaquettaires

Rôle en hémostasie :
 thrombasthénie de Glanzmann
 Solh, J Blood Med 2015

Rôle en thrombose artérielle :
 agents antithrombotiques
 Van den Kerkhof *et al*, Int J Mol Sci 2021

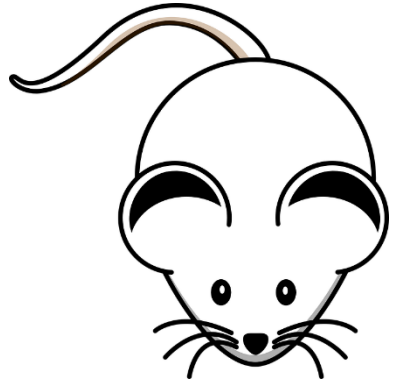
Pas de rôle majeur en hémostasie
 Habart *et al*, PloS One 2013
 Schaff *et al*, Circulation 2013
 Janus-Bell *et al*, Thromb Haemost 2022

Rôle en thrombose artérielle
 excepté $\alpha 5\beta 1$
 Schaff *et al*, Circulation 2013
 He *et al*, Blood 2003
 Kuijpers *et al*, FASEB J 2003
 Janus-Bell *et al*, Thromb Haemost 2022



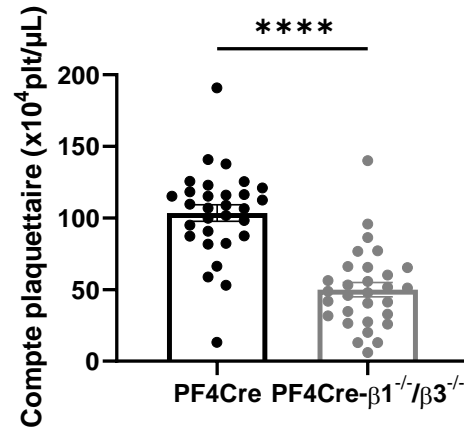
→ Etudier le rôle combiné des intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires

Souris PF4Cre-β1^{-/-}/β3^{-/-}

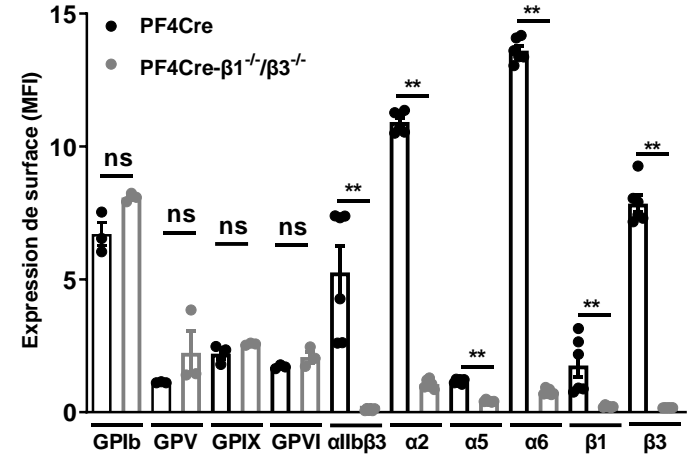


PF4Cre-β1^{-/-}/β3^{-/-}

Compte plaquettaire



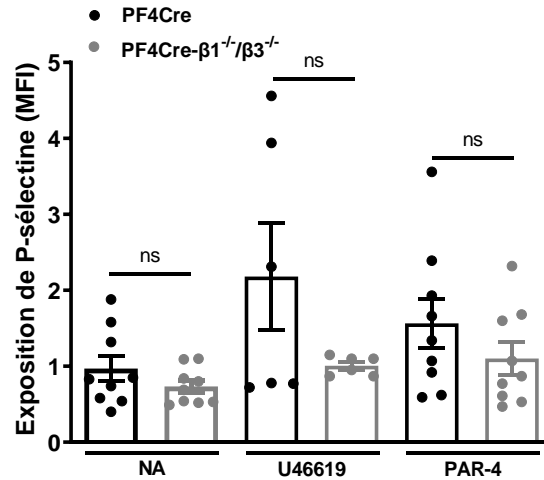
Expression des récepteurs de surface



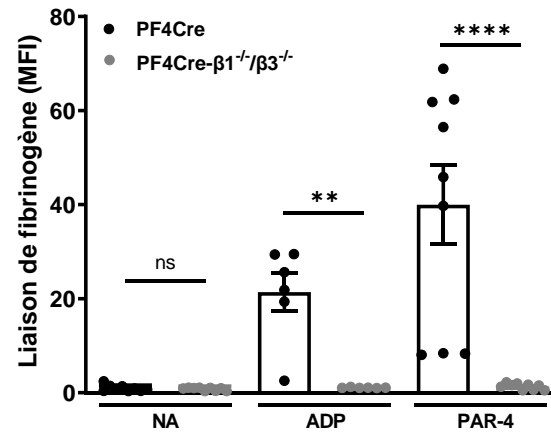
Cytométrie en flux



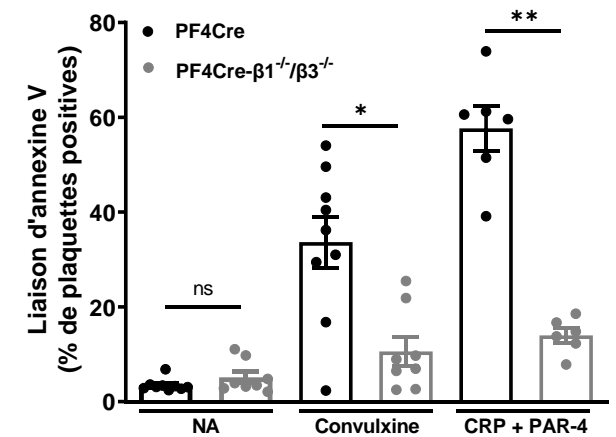
Exposition de P-sélectine



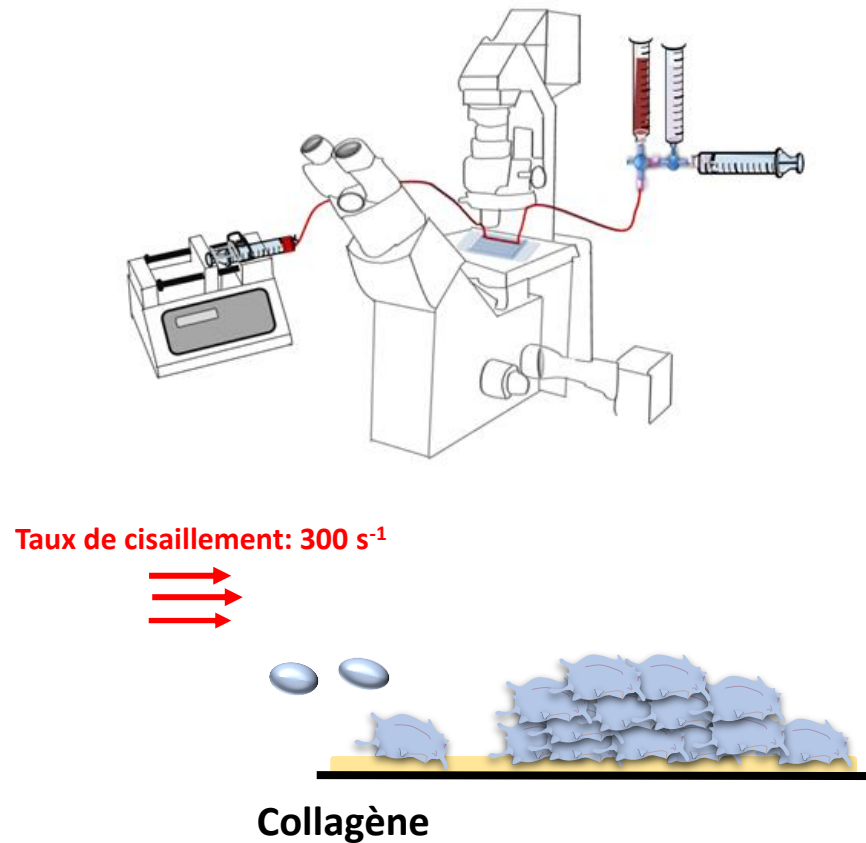
Liaison de fibrinogène



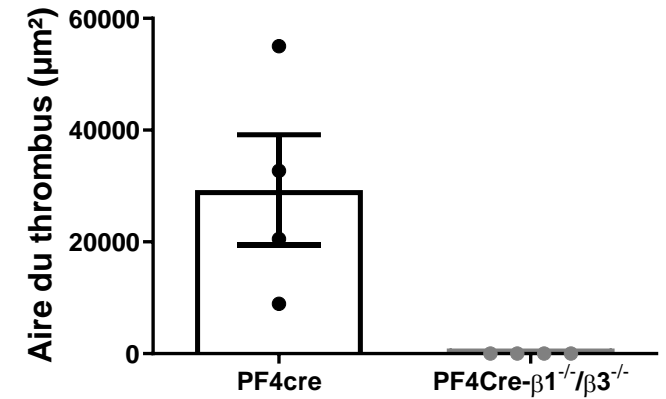
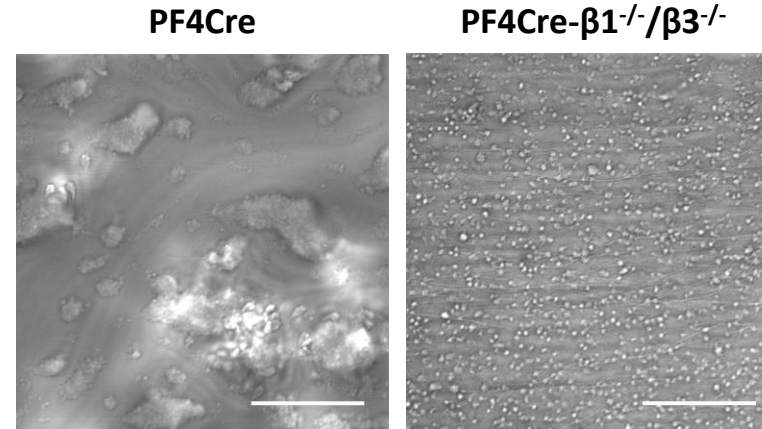
Liaison d'annexine V



Adhérence des plaquettes PF4Cre- $\beta 1^{-/-}$ / $\beta 3^{-/-}$ en flux



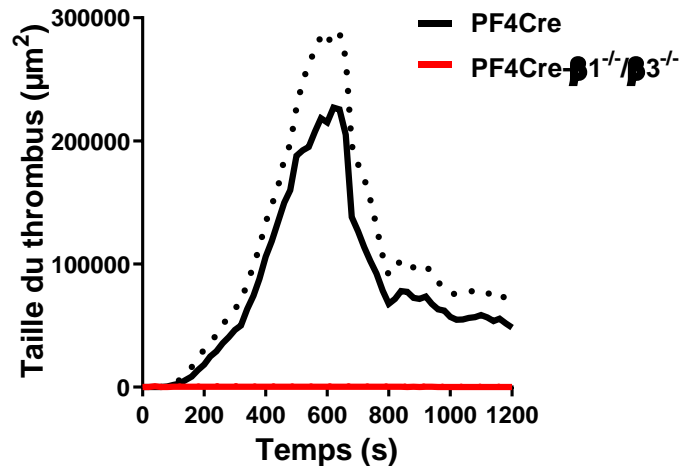
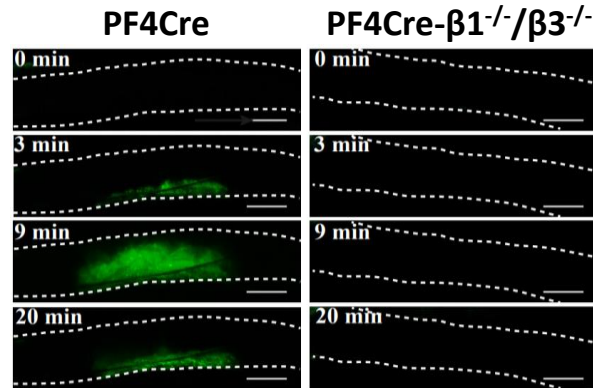
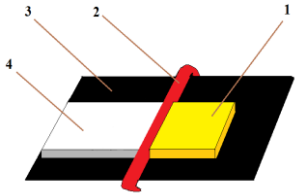
Collagène 300 s^{-1}



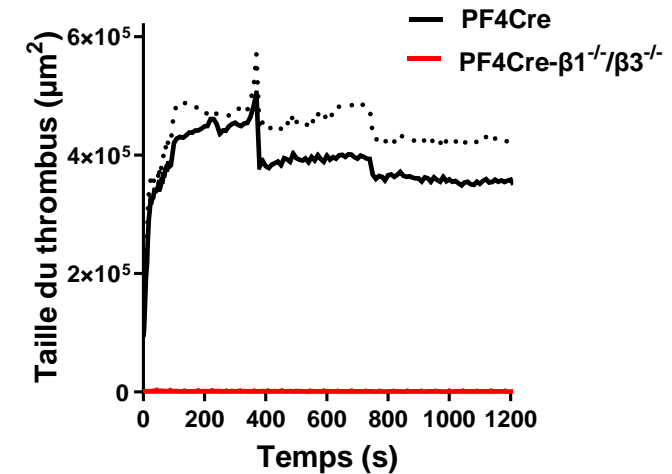
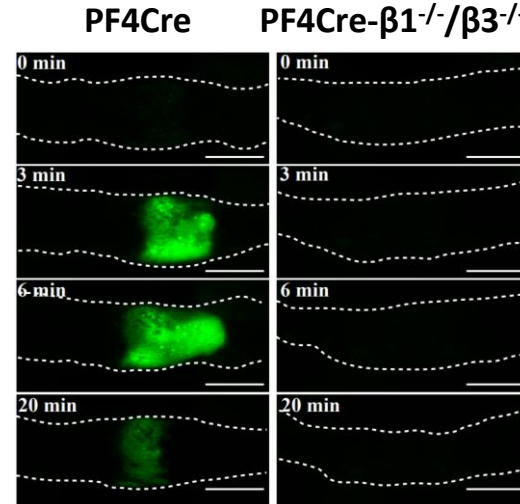
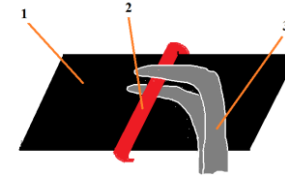
Les plaquettes PF4Cre- $\beta 1^{-/-}$ / $\beta 3^{-/-}$ sont nécessaires à la formation de thrombi *in vitro* en flux

La thrombose artérielle chez les souris PF4Cre- $\beta 1^{-/-}$ / $\beta 3^{-/-}$

Lésion au FeCl₃ de l'artère carotide



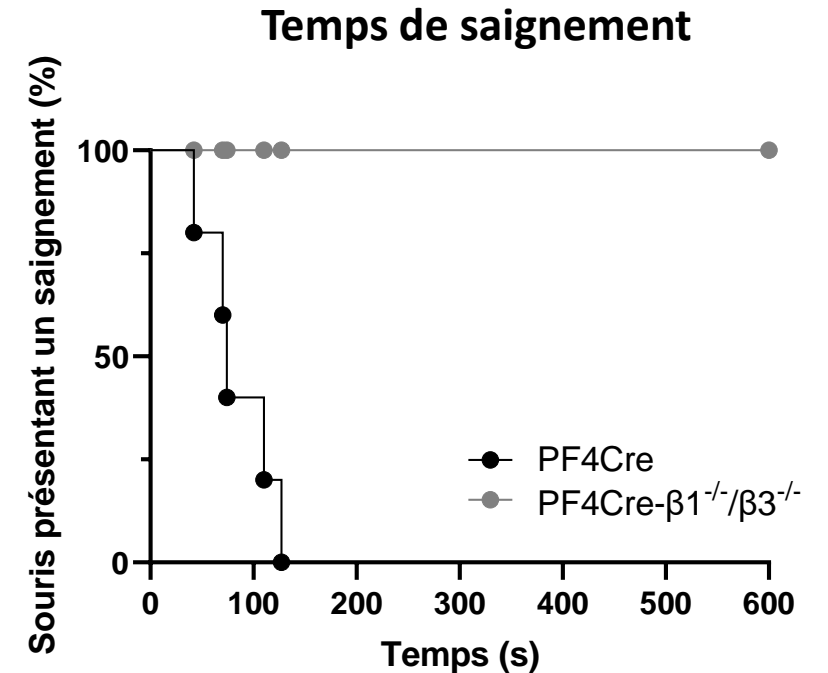
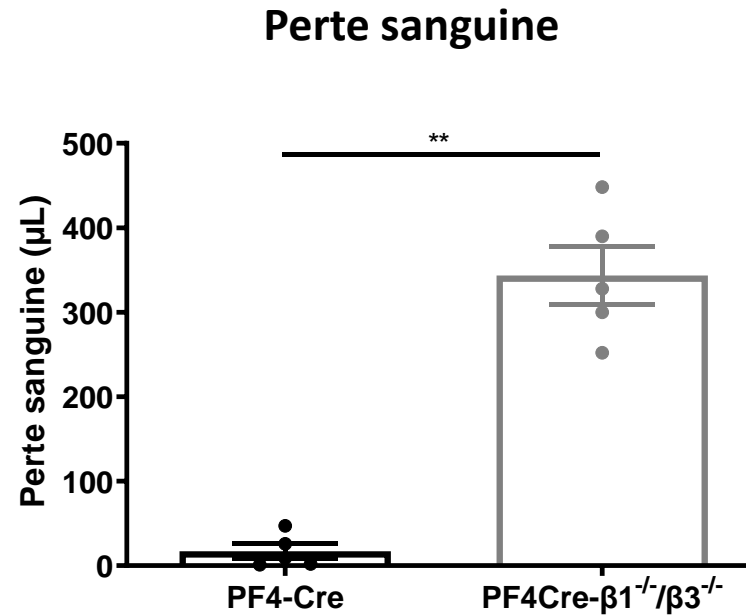
Lésion mécanique de l'aorte abdominale



Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires jouent un rôle majeur dans la thrombose expérimentale

Le rôle des intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans l'hémostase

Temps de saignement à la queue

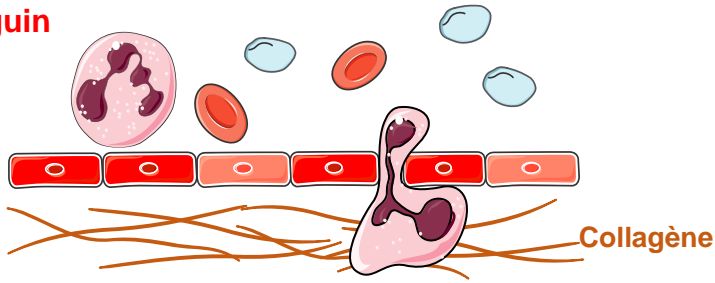


Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires jouent un rôle majeur dans l'hémostase

Les mécanismes de l'hémostase inflammatoire

Au niveau cutané

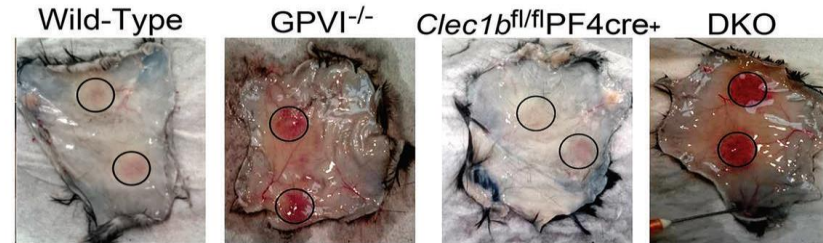
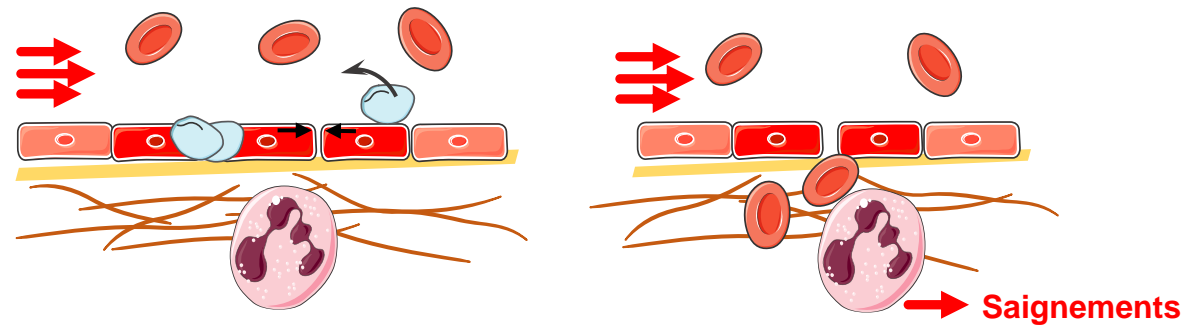
Flux sanguin



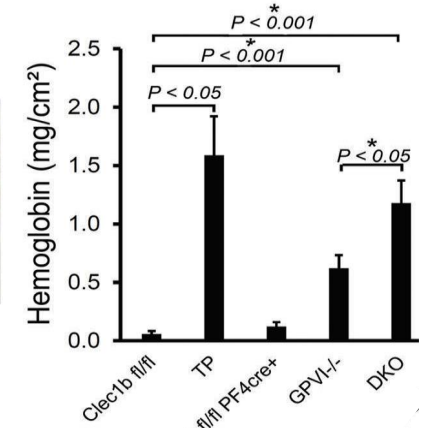
Compte plaquettaire normal



Thrombopénie

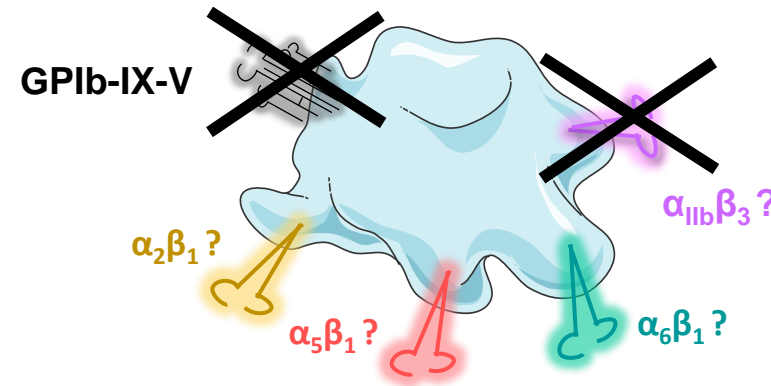


	IL4R α /GPIb α -tg	$\beta 3^{-/-}$
100% platelets	0/7	0/6
Less than 2.5% platelets	5/6	4/4



Rayes *et al*, Hematologica 2018

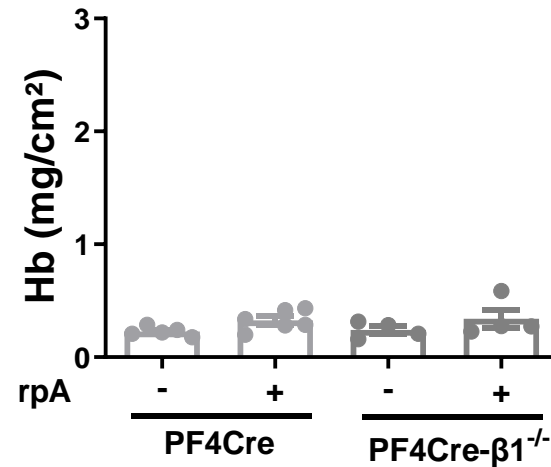
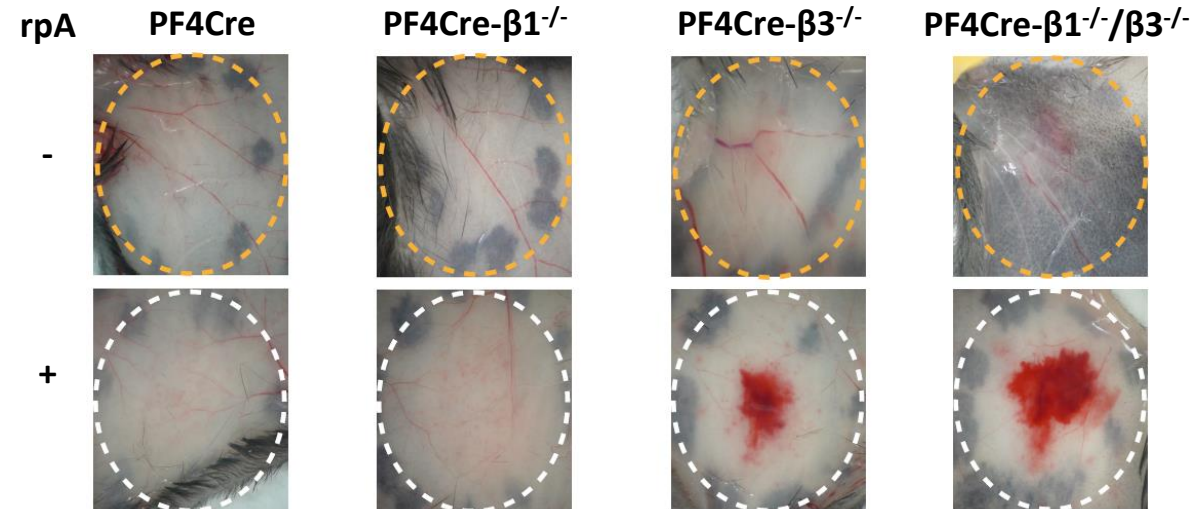
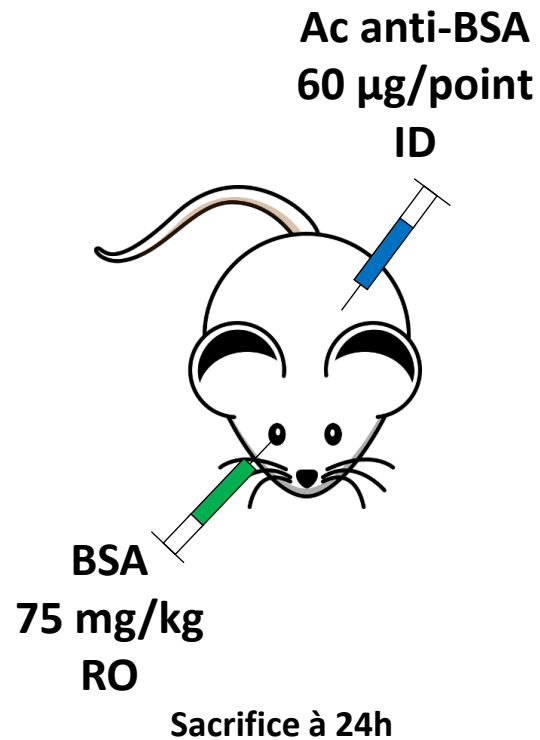
Goerge *et al*, Blood 2008



→ Etudier la coopération et la redondance fonctionnelle des intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les saignements inflammatoires

Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les saignements inflammatoires cutanés

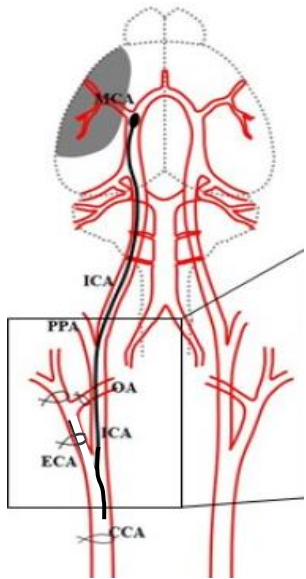
Réaction passive inversée d'Arthus (rpA)



Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ coopèrent dans l'arrêt des saignements inflammatoires cutanés

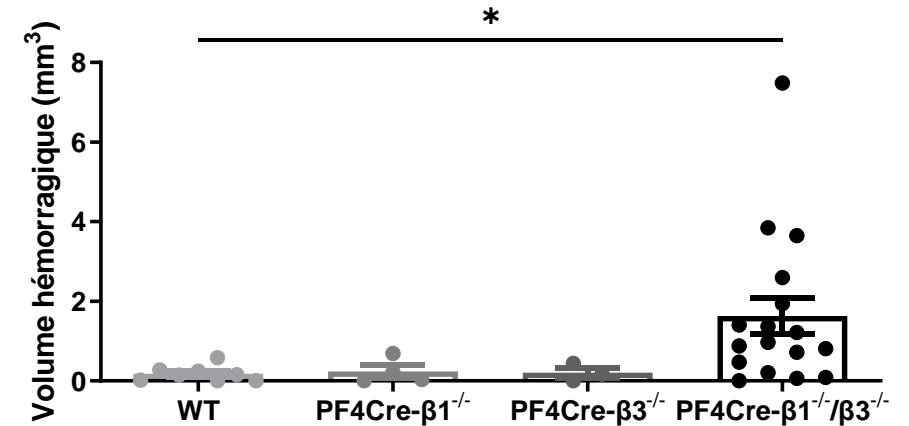
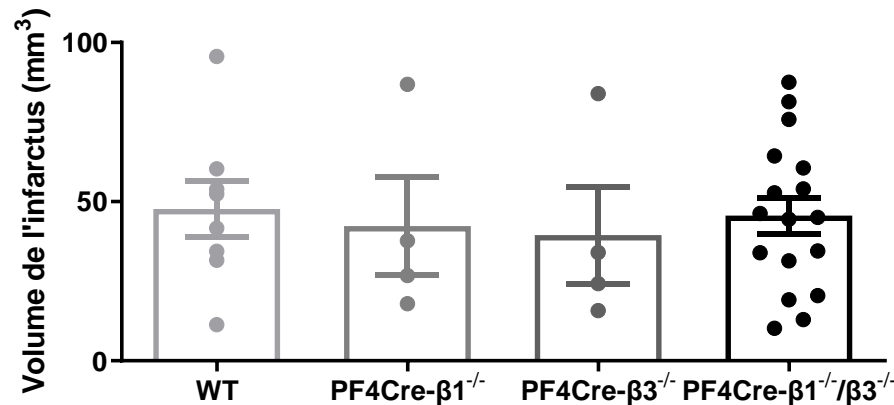
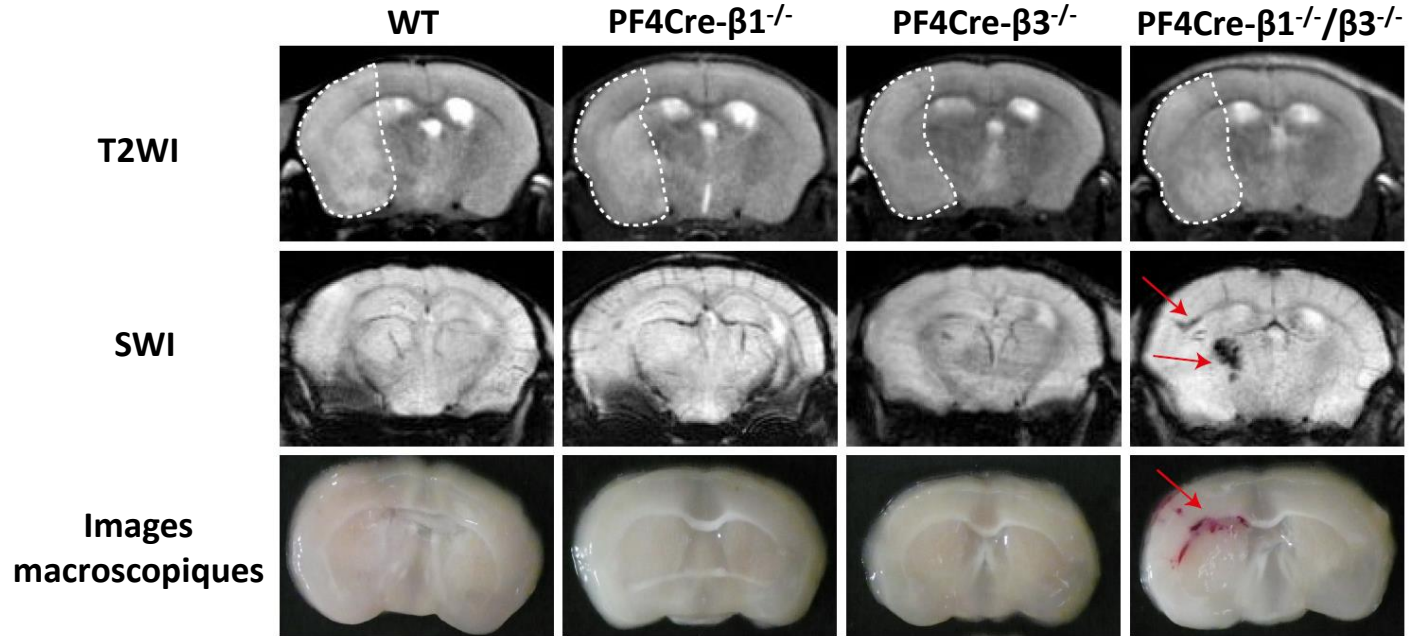
Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les saignements inflammatoires cérébraux

tMCAO 2h



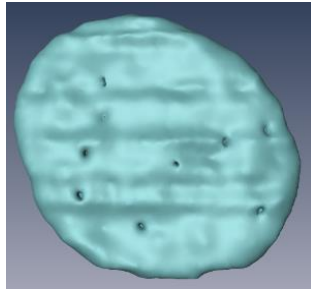
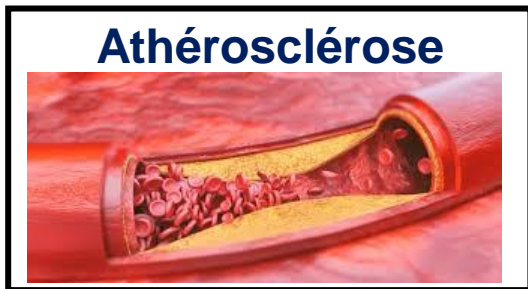
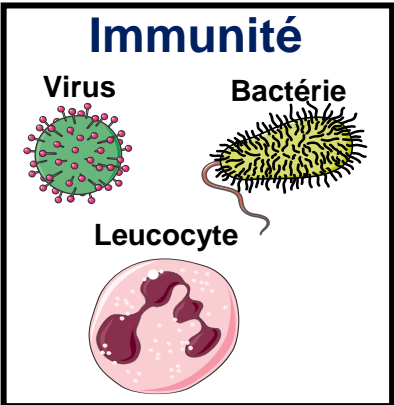
Adapté de Lee *et al.*, Neural Regen Res 2014

Sacrifice à 6h

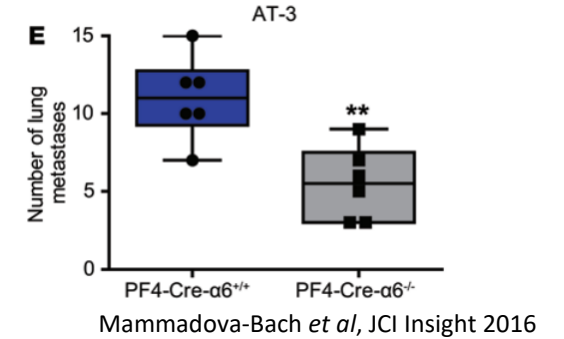


Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ coopèrent dans l'arrêt des saignements inflammatoires cérébraux

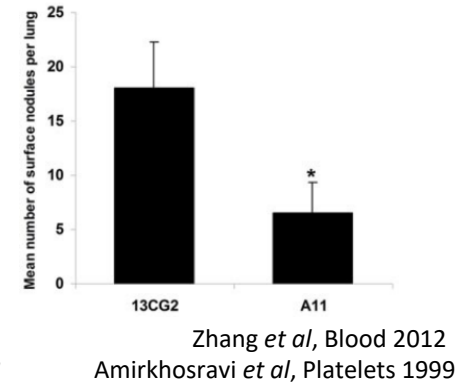
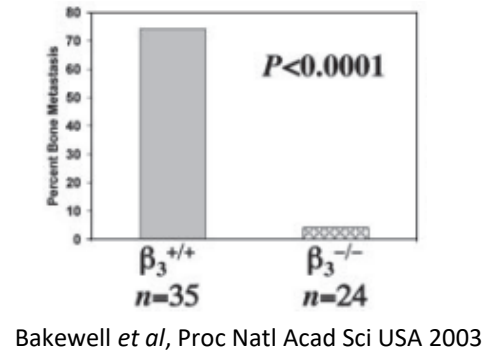
Fonctions non-hémostatiques des plaquettes



$\alpha 6 \beta 1$



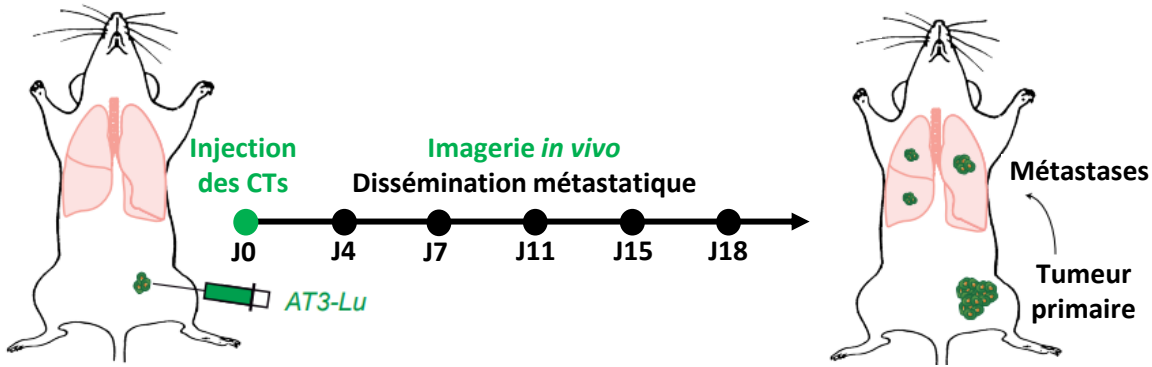
$\alpha 11 \beta 3$



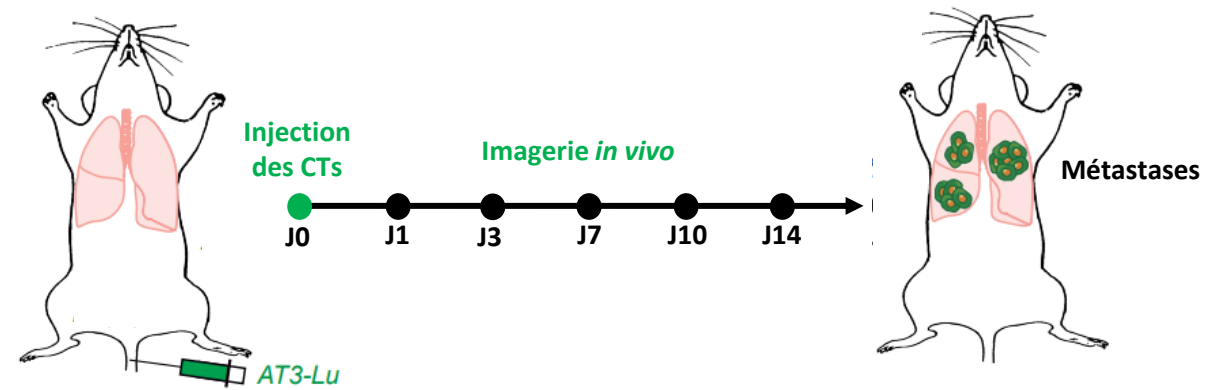
→ Etudier le rôle combiné des intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les métastases tumorales

Le rôle des intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les métastases tumorales

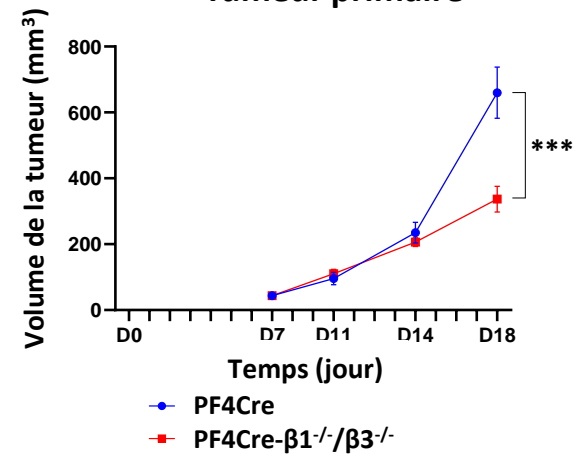
Modèle orthotopique



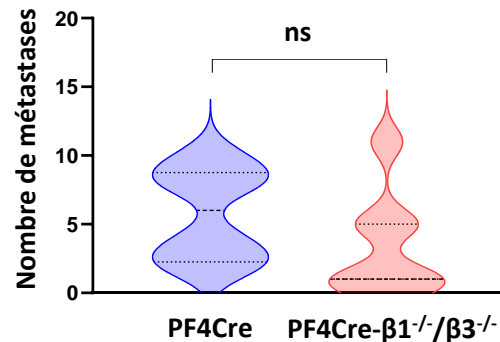
Modèle expérimental



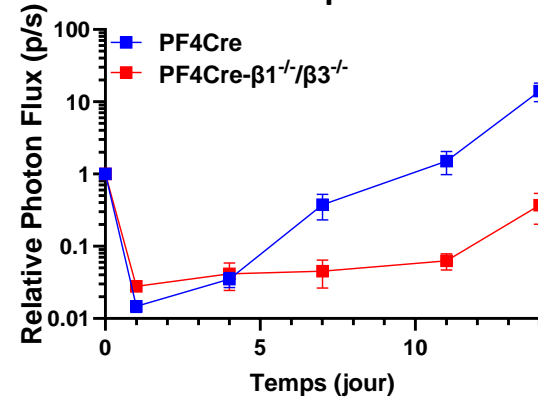
Tumeur primaire



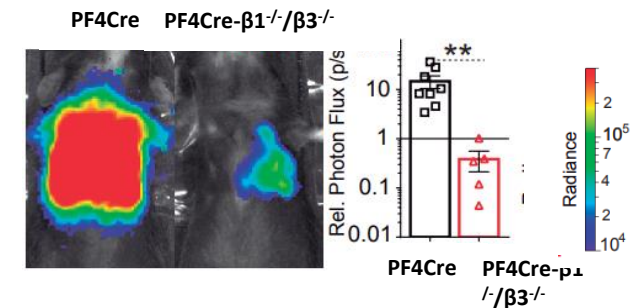
Métastases pulmonaires



Métastases pulmonaires



14 j après injection

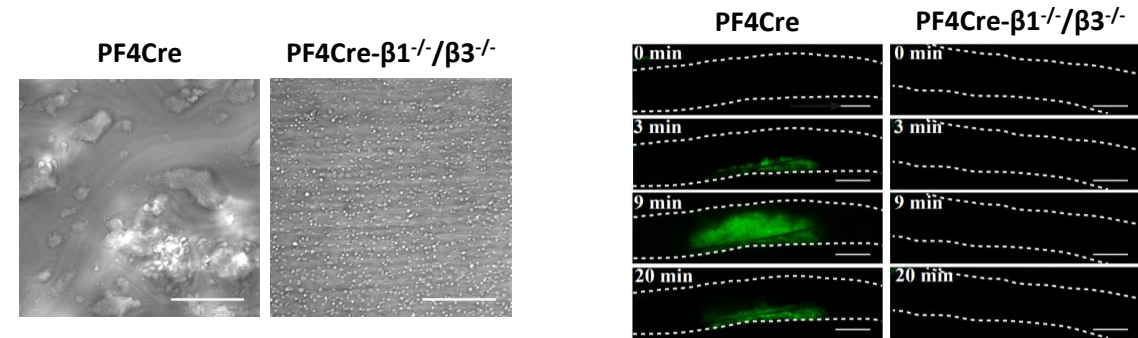


Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires jouent un rôle majeur dans la métastase tumorale

Conclusions

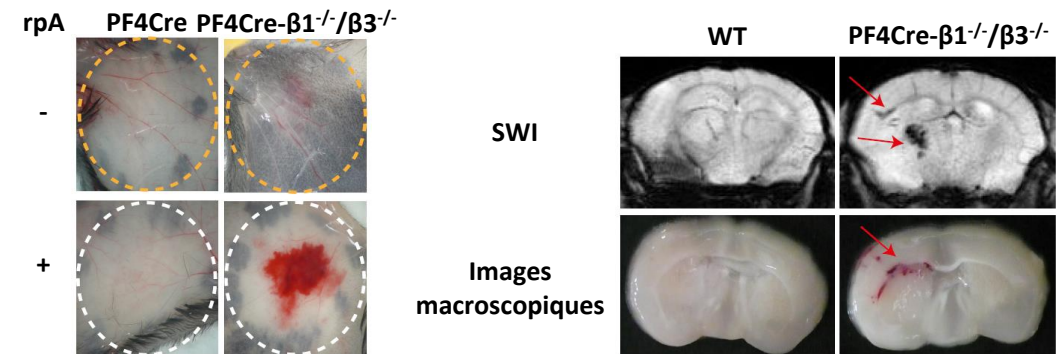
Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires jouent un rôle majeur :

- Dans la formation des thrombi *in vitro*
- Dans la thrombose expérimentale *in vivo*
- Dans l'hémostase *in vivo*

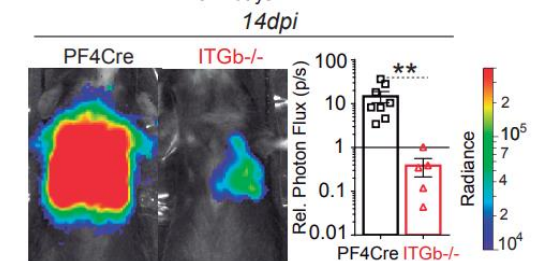


Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires coopèrent dans l'arrêt des saignements inflammatoires au niveau :

- Cutané
- Cérébral



Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires jouent un rôle majeur dans les métastases tumorales



Remerciements

UMR_S1255

EFS Grand-Est, Strasbourg

Pierre H. Mangin

Alexandra Yakusheva

Nicolas Receveur

Catherine Bourdon

Clarisse Mouriaux

Luc Mercier

Béatrice Hechler

Stéphanie Magnenat

François Lanza



UMR_S1148

Hôpital Bichat, Paris

Benoit Ho-Tin-Noé

UMR_S1109

CRBS, Strasbourg

Jacky G. Goetz

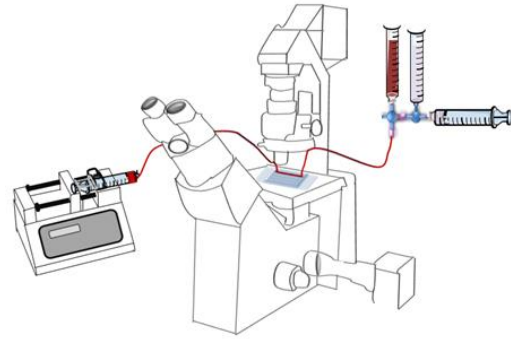
Maria J. Garcia-Leon

Olivier Lefebvre

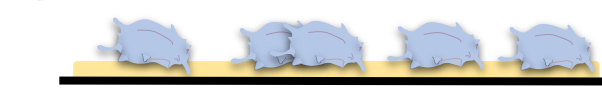
Cristina Liboni



Adhérence des plaquettes PF4Cre- $\beta 1^{-/-}$ / $\beta 3^{-/-}$ en flux



Taux de cisaillement: 300 ou 1500 s^{-1}

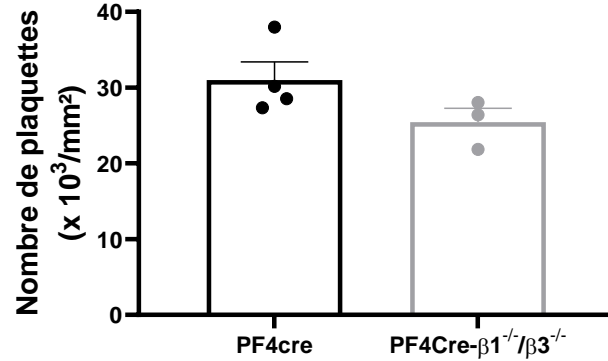
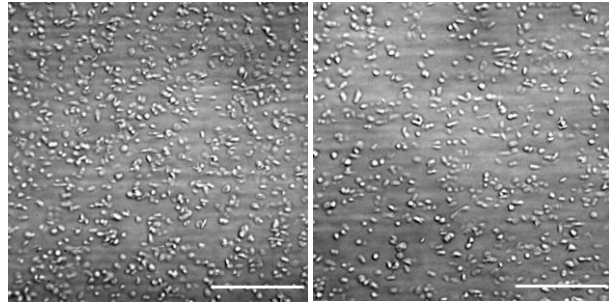


Protéines adhésives

FW 1500 s^{-1}

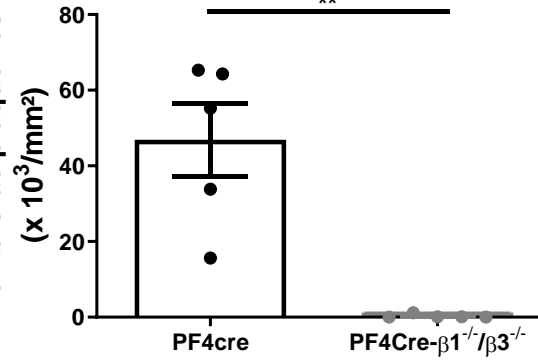
PF4Cre

PF4Cre- $\beta 1^{-/-}$ / $\beta 3^{-/-}$



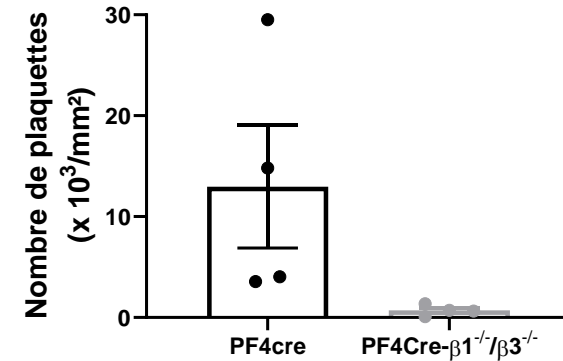
Fibrinogène 300 s^{-1}

Nombre de plaquettes ($\times 10^3/mm^2$)



Fibronectine 300 s^{-1}

Nombre de plaquettes ($\times 10^3/mm^2$)



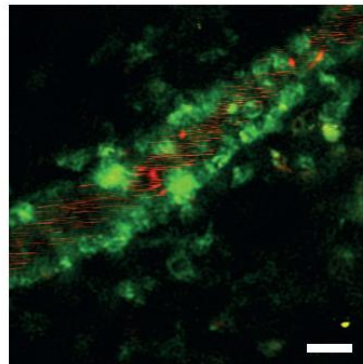
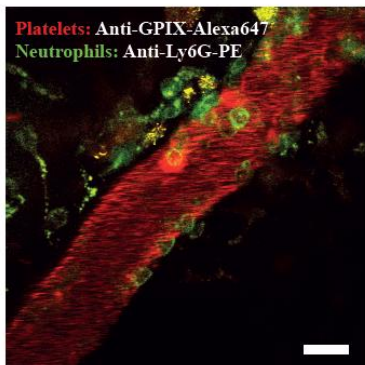
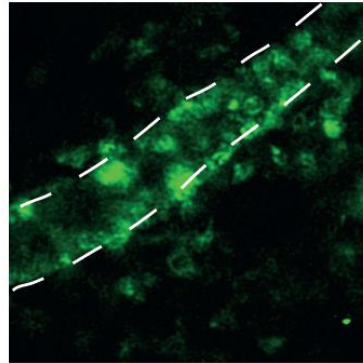
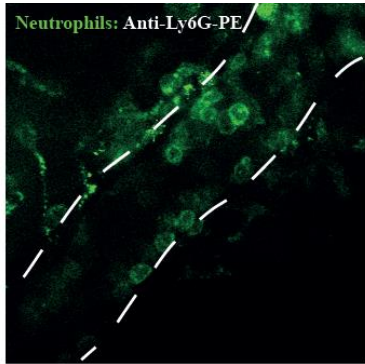
Les plaquettes PF4Cre- $\beta 1^{-/-}$ / $\beta 3^{-/-}$ adhèrent normalement sur FW, mais pas sur fibrinogène et sur fibronectine

Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les saignements inflammatoires cutanés

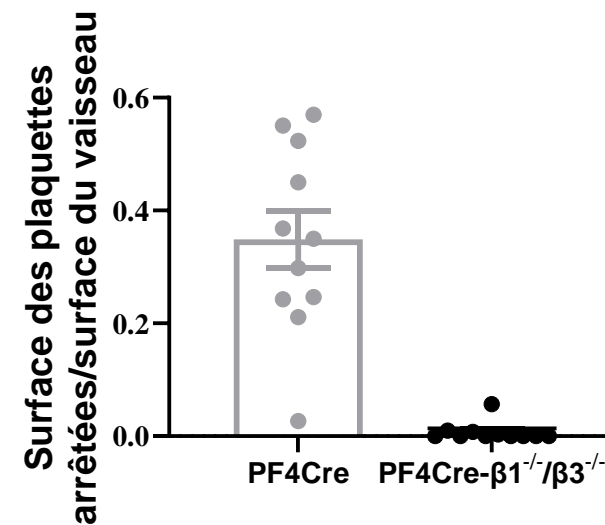
rpA oreille

PF4Cre

PF4Cre- $\beta 1^{-/-}/\beta 3^{-/-}$

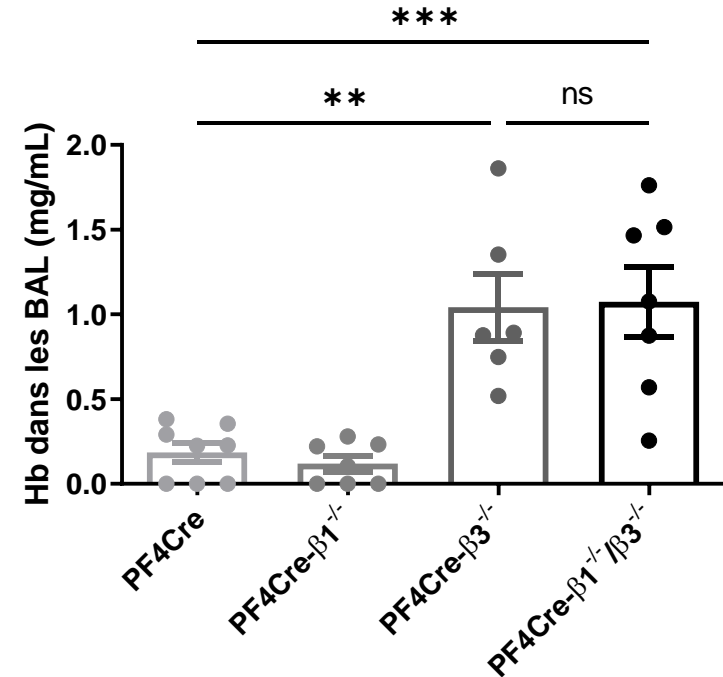
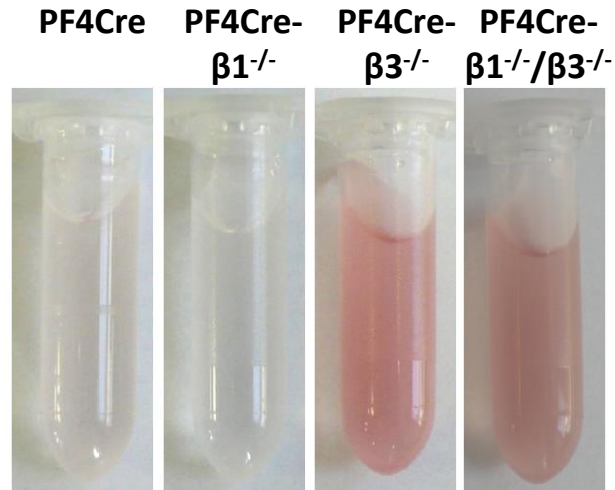
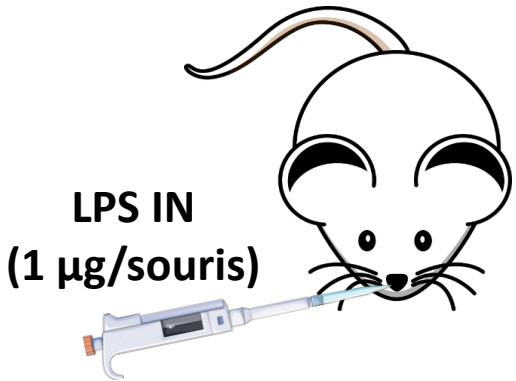
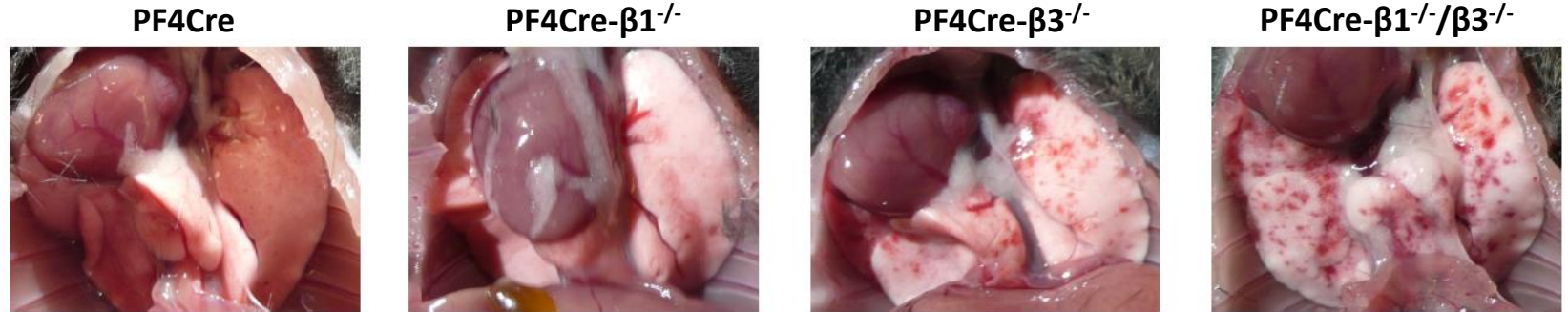


Supplementary movie relative to Figure 2



Les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ plaquettaires dans les saignements inflammatoires pulmonaires

Inflammation pulmonaire au LPS



Les intégrines $\beta 3$ jouent un rôle dans l'arrêt des saignements inflammatoires pulmonaires