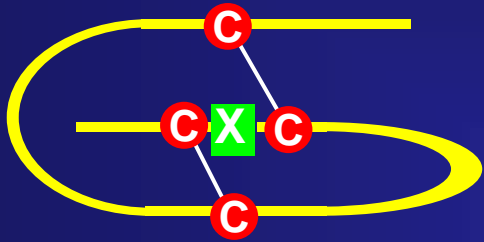


Manuel POMERANZ

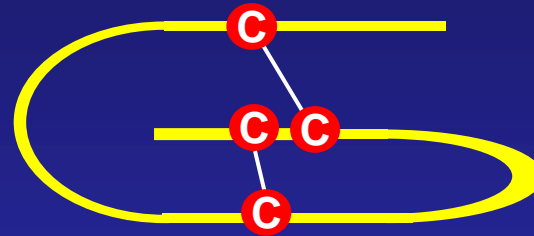
**ETUDE DES VOIES DE SIGNALISATION ET DU ROLE
PHYSIOLOGIQUE DE LA FRACTALKINE SOLUBLE
DANS LES CELLULES MONOCYTAIRES MONOMAC6**

**Travail réalisé sous la direction du Docteur A. Schmid Alliana
Dans l'unité INSERM 364 dirigée par le Docteur B. Rossi**

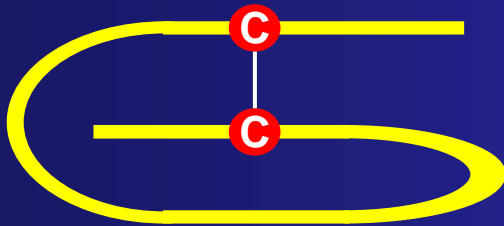
Représentation schématique des sous-familles des Chimiokines



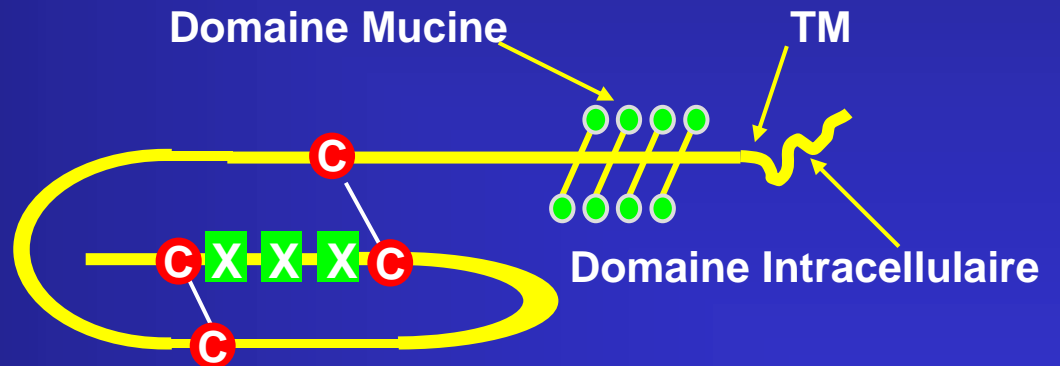
CXC : α Chimiokines



CC : β Chimiokines



C : Lymphotactine

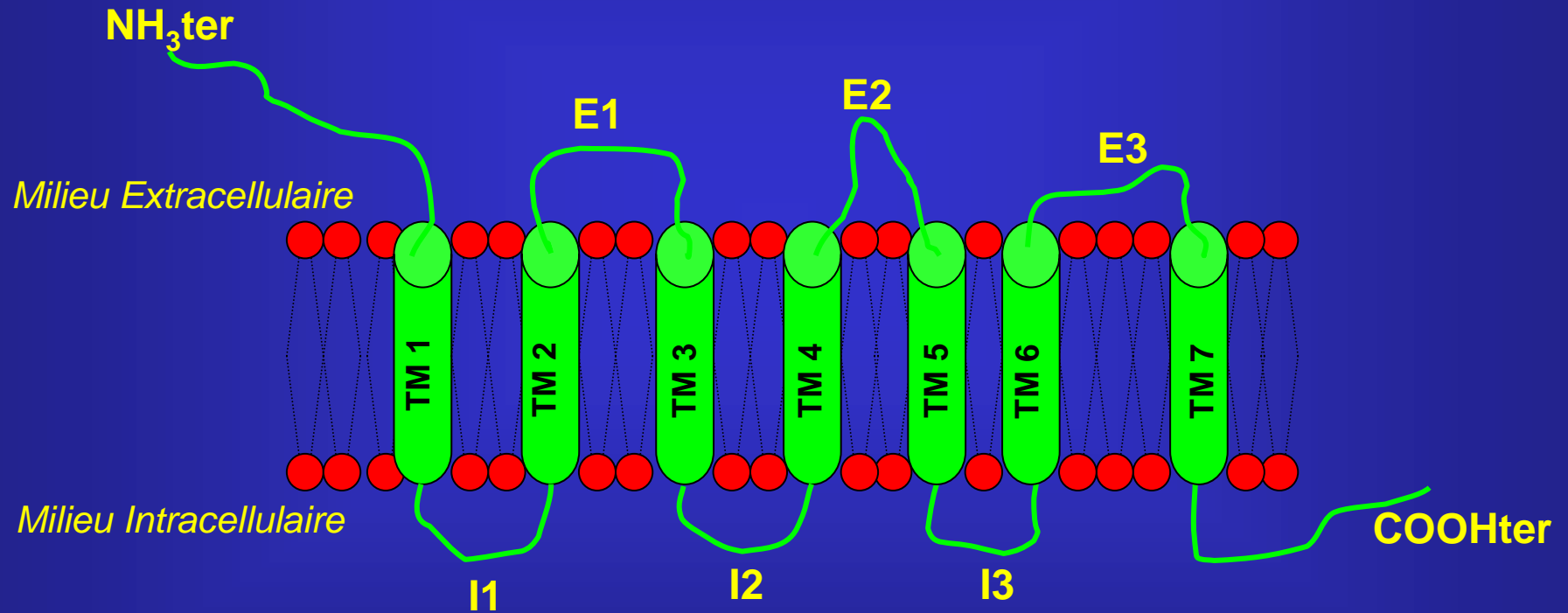


CX3C : Fractalkine

La fractalkine diffère des autres chimiokines :

- par sa structure
- par sa taille
- par sa synthèse
- par sa localisation

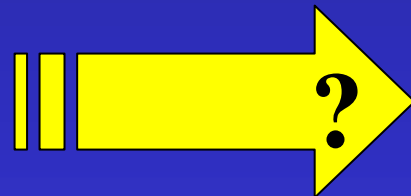
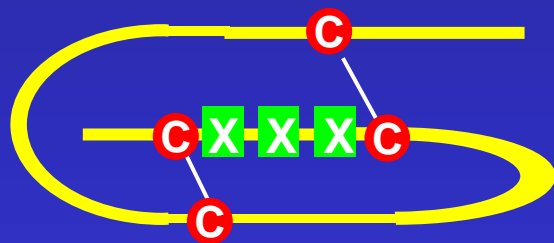
Représentation schématique des récepteurs des chimiokines



1^{ère} Partie

Etude de la signalisation de la fractalkine soluble dans les cellules monocytaires

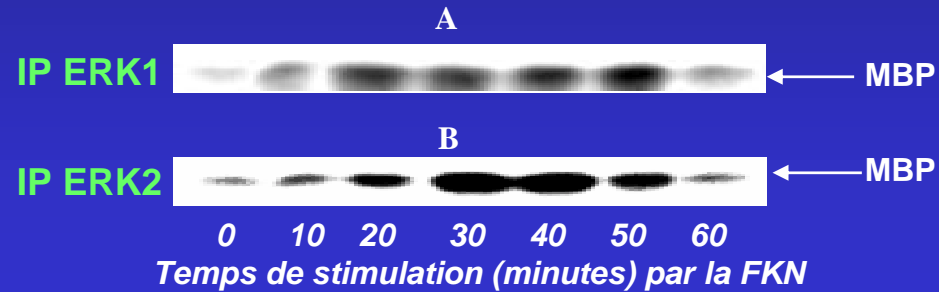
1/ La Fractalkine soluble (FKN) peut-elle activer les MAPKs ?



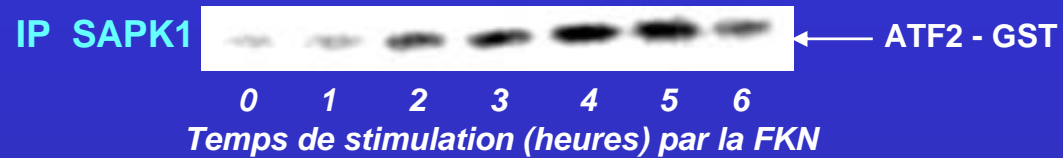
- ERKs (ERK₁, ERK₂)
- SAPKs (JNK_s, p38)

LA FRACTALKINE SOLUBLE STIMULE L'ACTIVITE DES MAPKs DANS LES CELLULES MONOMAC6

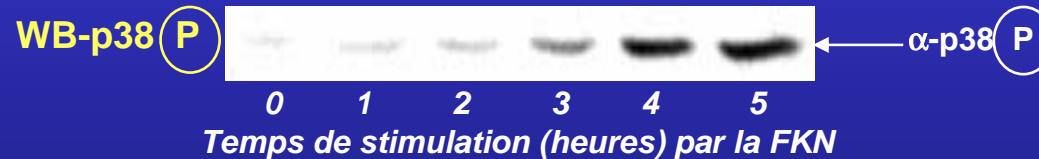
ERKs



JNK1



p38



2/

Tyrosine Kinases
Syk - Src

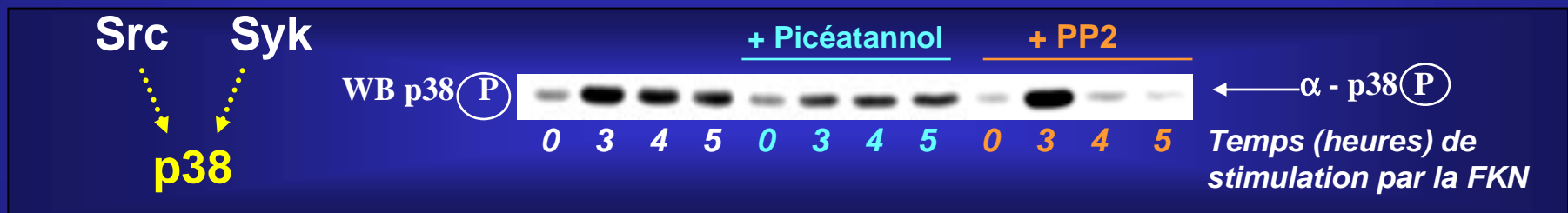
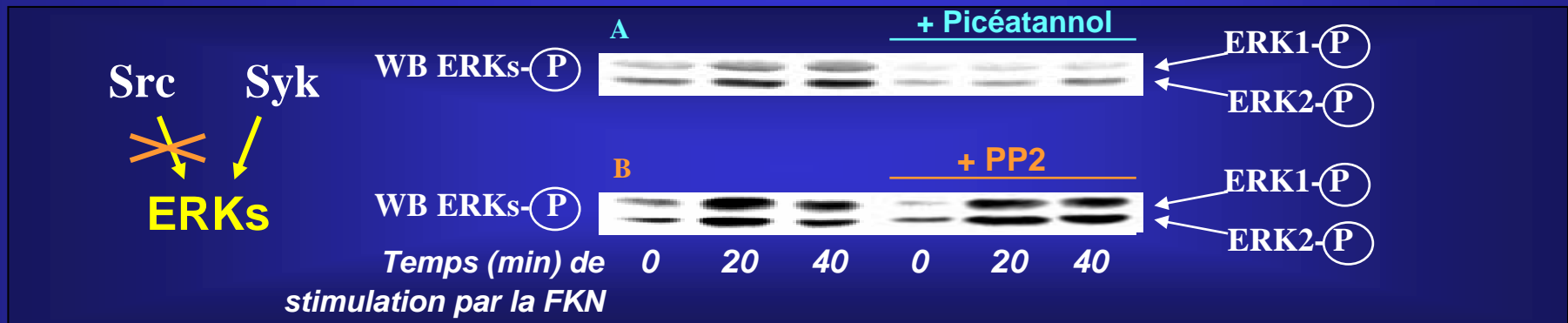
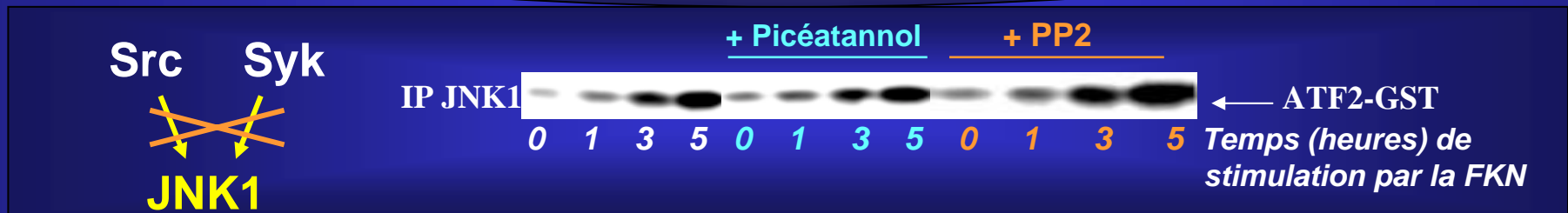
?

JNK1

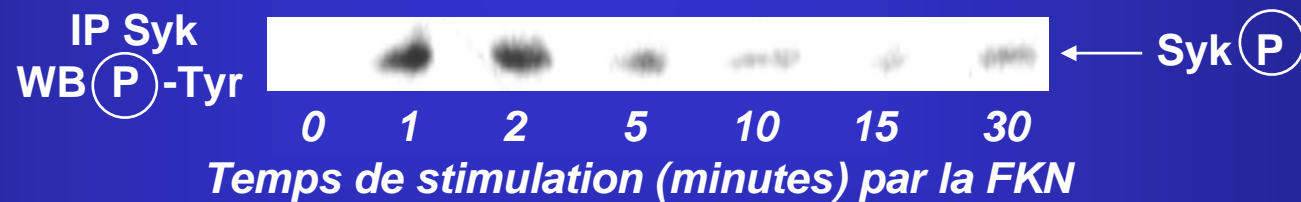
ERKs

p38

Src et Syk sont impliquées dans l'activation des ERKs et de p38 mais pas dans l'activation de JNK1

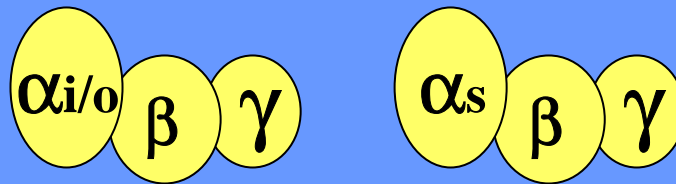


L'activation de Syk est un évènement précoce de la signalisation induite par la Fractalkine soluble



3/

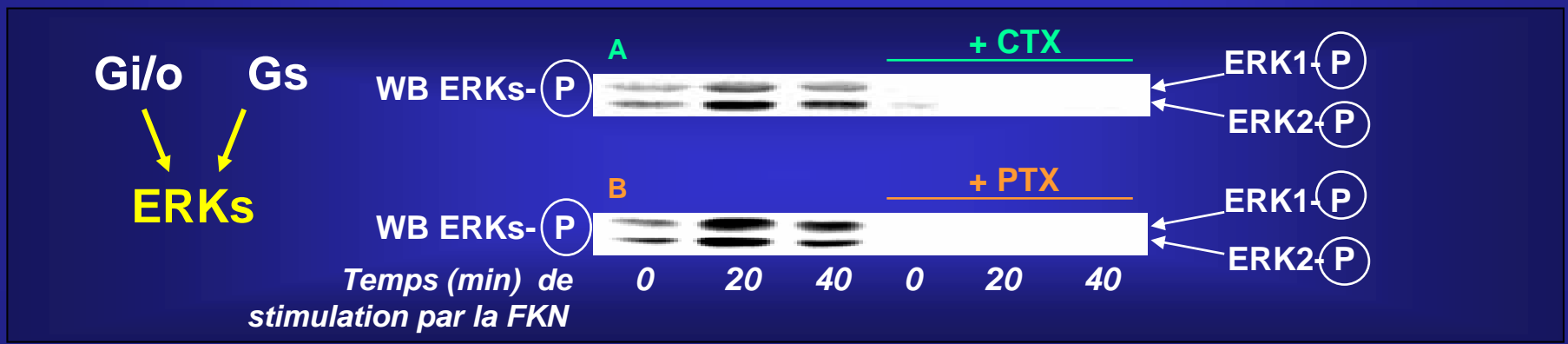
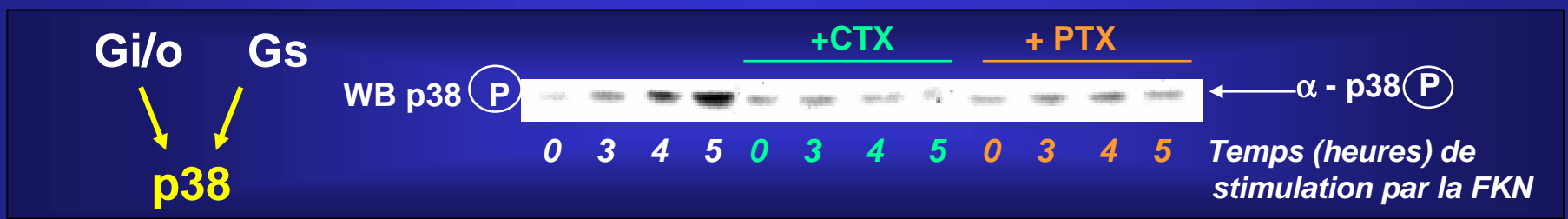
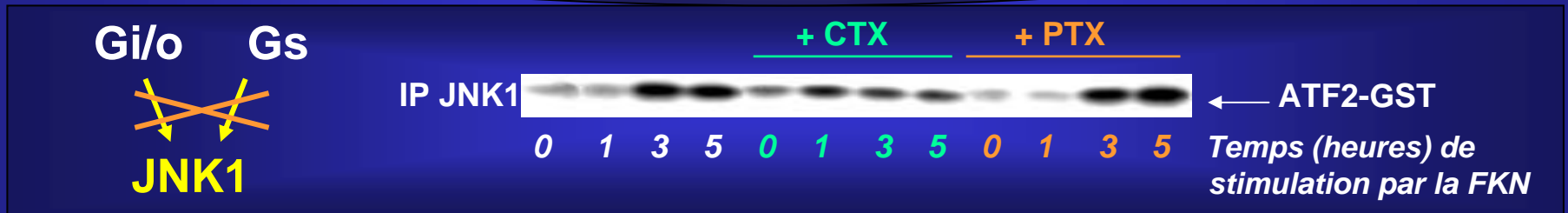
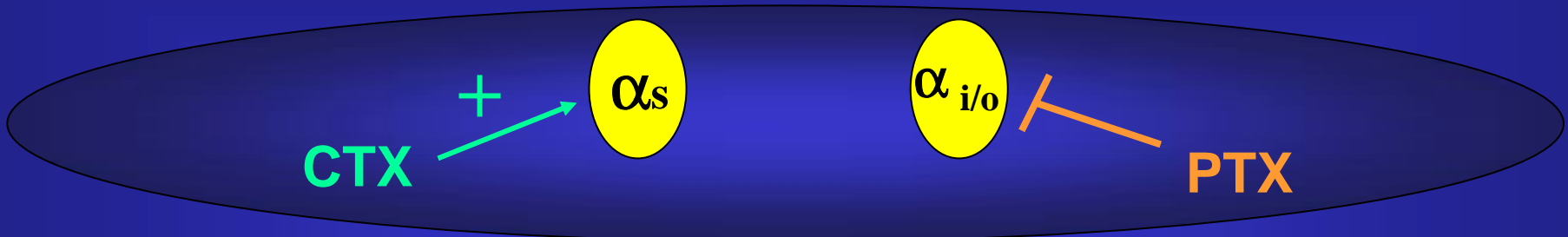
Protéines G trimériques



?



Gi/o et Gs sont impliquées dans l'activation des ERKs et de p38 mais pas dans l'activation de JNK1





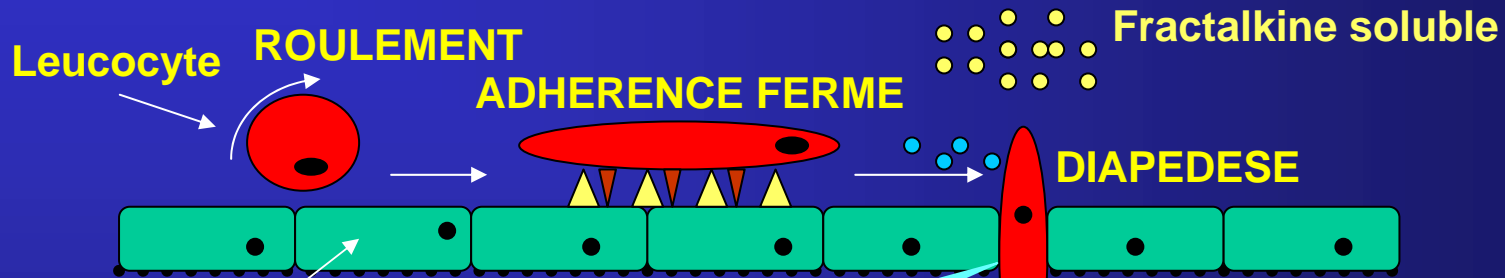
2ème Partie

*Quel est le rôle physiologique
de la Fractalkine soluble?*

- 2 types d'expériences :
 - . Chimiotactisme
 - . Transmigration

Les différentes étapes de la migration transendothéliale des monocytes

Membrane Basale



Endothélium Activé

Ces facteurs vont :
- Activer l'endothélium ($TNF\alpha, IL1$)
- Attirer les leucocytes (chimiokines)

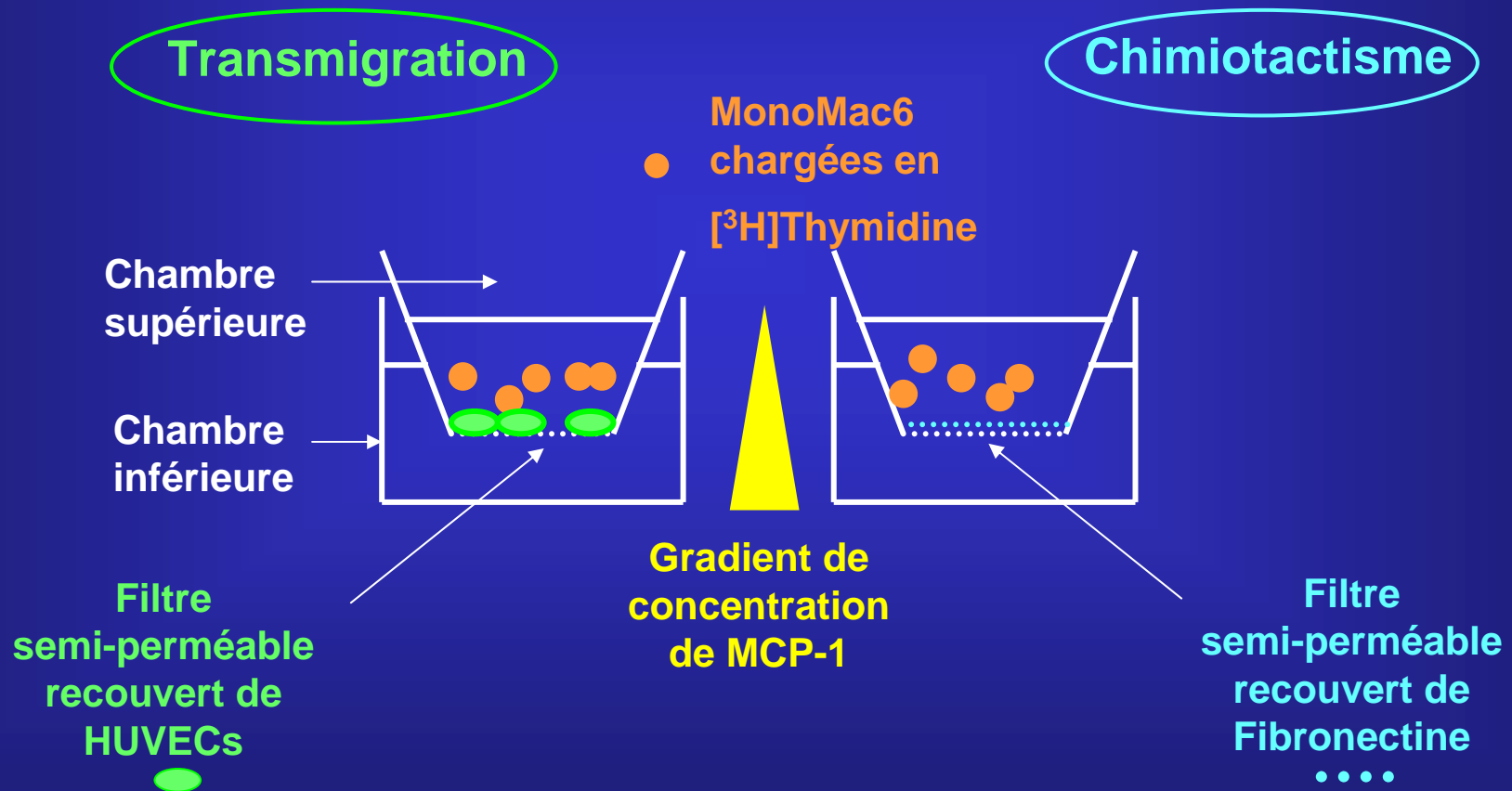
Gradient
de concentration
de chimiokines

Secrétion des facteurs
chimiotactiques

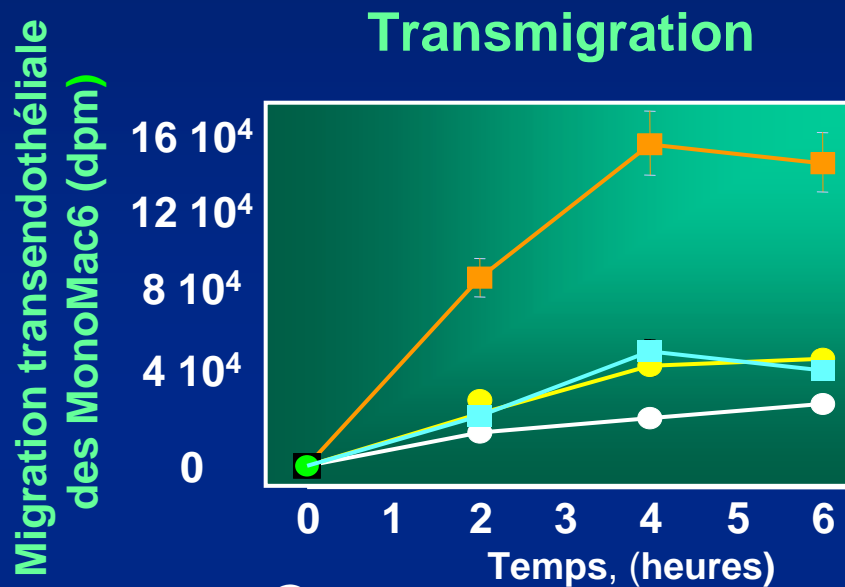
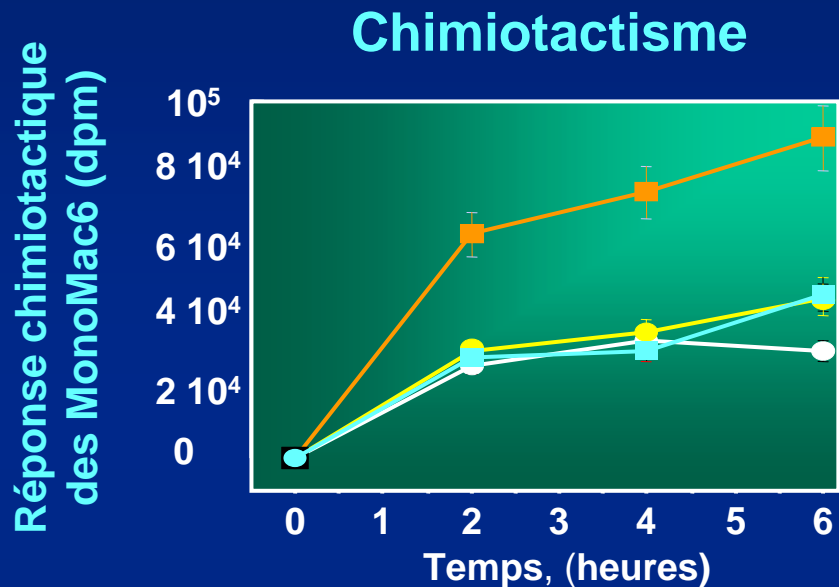
INFLAMMATION



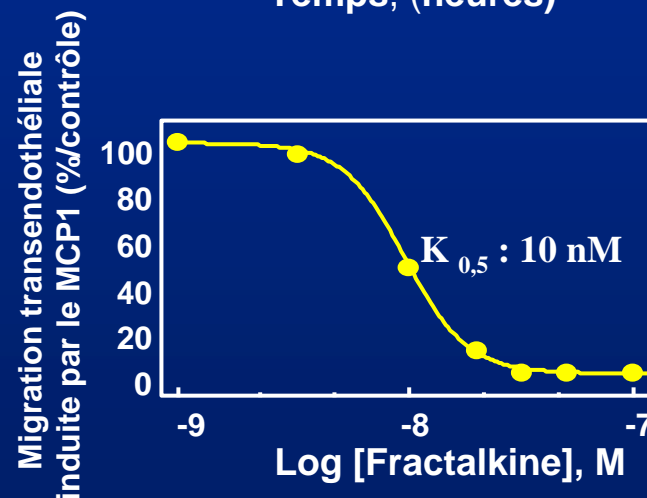
Représentation schématique des expériences de transmigration et de chimiotactisme



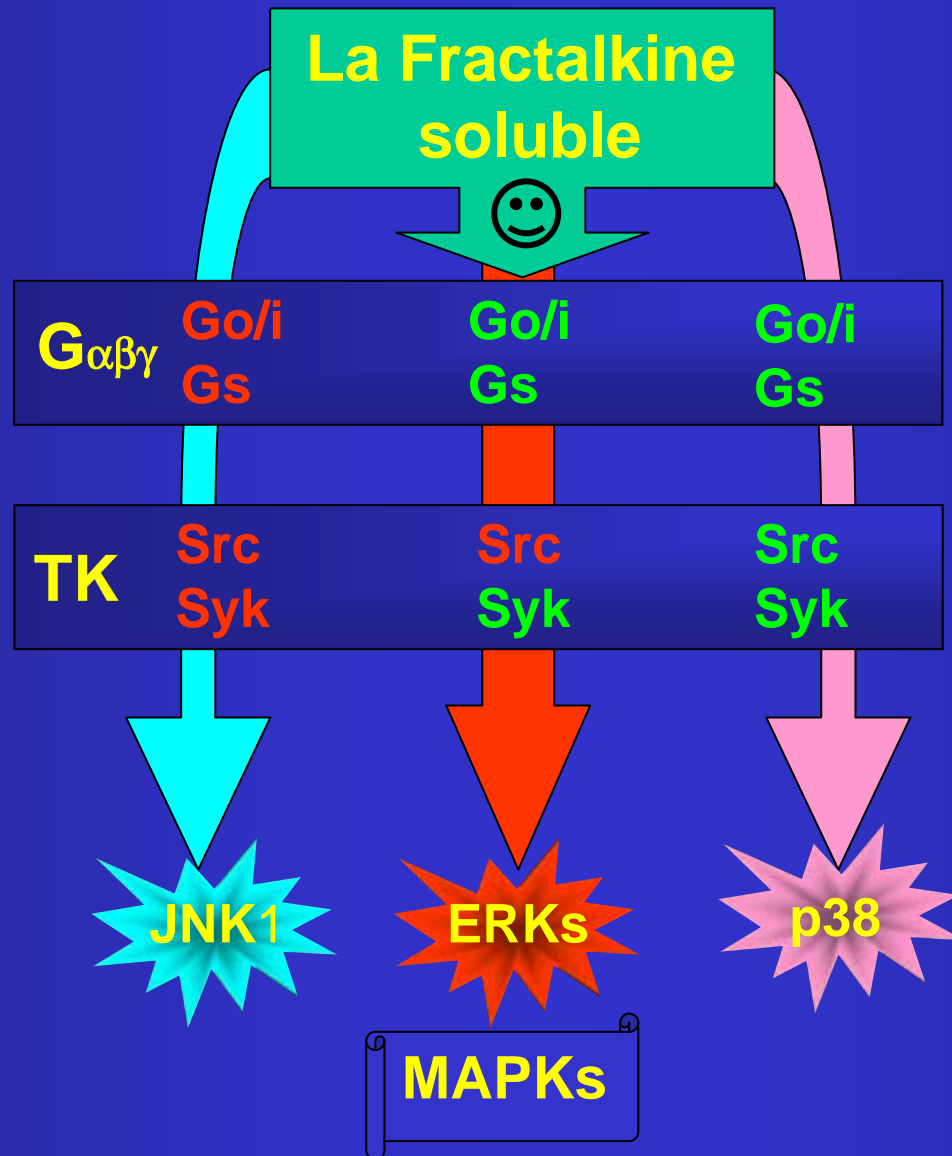
La Fractalkine inhibe les propriétés chémoattractantes du MCP-1



- Gradient de MCP-1
- Fractalkine (20 nM)
- Gradient de MCP-1 + Fractalkine (20 nM)
- Contrôle



CONCLUSIONS



Les différentes étapes de la migration transendothéliale des monocytes

