

[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)

Transcript of a Presentation by Gregory Bix (Tulane University) October 10, 2023



Title: [SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders](#)

NIH Publication: [SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders](#)

<https://youtu.be/3WyApQzmy7k>

[Fall 2023 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Julie Meunier

Transcript

Slide 1

Merci Lauren.

Slide 2

Bien, aujourd'hui je vais vous parler du travail que j'ai effectué au cours des dernières années depuis le début de la pandémie. Je me suis penché sur les interactions nouvelles que le virus entretient avec des récepteurs que nous avons identifiés dans le corps, puis sur la manière dont nous pouvons cibler thérapeutiquement cela et l'impact que cela a sur le cerveau.

Slide 3

Notre travail est vraiment axé sur la protéine spiculaire. Je ne suis pas sûr que vous puissiez voir mon pointeur lorsque je le déplace ? D'accord, excellent. Donc, notre travail se concentre vraiment sur la protéine spiculaire que le virus utilise pour se lier aux récepteurs de la surface cellulaire et, finalement, envahir les cellules.

Slide 4

Nous avons identifié assez tôt, pendant la pandémie, nous et d'autres, que la séquence d'acides aminés de la protéine Spike contenait une structure particulière de trois acides aminés appelée RGD. Il s'agit d'un motif de liaison particulier dans les structures protéiques qui reconnaît une classe particulière de récepteurs de surface cellulaire appelés intégrines. Ce qui était particulièrement intéressant à ce sujet est double : premièrement, que le SARS-CoV-2 était relativement unique parmi les autres coronavirus que vous voyez énumérés à l'écran en ce sens

qu'il avait ce motif de liaison, et d'autres ne l'avaient pas. Il a été spéculé assez tôt dans la pandémie, début 2020, que la présence de ce domaine de liaison à l'intégrine sur les protéines Spike du coronavirus pourrait conférer une partie de la virulence que le virus a déclenchée sur nous tous.

Slide 5

Cela dit, nous et d'autres avons examiné ce qui se passait avec cette protéine Spike particulière à mesure que les différentes variantes émergeaient au cours des dernières années. Bien sûr, avec chaque mutation dans la protéine Spike et les mutations de ce motif de liaison à l'intégrine, ce RGD, qui était déjà assez largement exprimé à la pointe de la lance, pour ainsi dire, devenait encore plus proéminent avec diverses mutations. Ici, vous regardez la variante britannique, mais d'autres variantes ultérieures l'ont confirmé. Il existe un domaine de liaison spécifique du récepteur à la pointe de la protéine Spike du coronavirus qui confère une capacité unique à se lier à cette classe de récepteurs appelés intégrines.

Slide 6

D'accord, donc les intégrines, très simplement, sont composées de deux sous-unités : une alpha et une bêta. Elles se lient à quelque chose appelé la matrice extracellulaire. La matrice extracellulaire est essentiellement la colle qui aide à maintenir les cellules ensemble. Elle forme des membranes de base. Chaque cellule du corps exprime des intégrines de différents types. Ces sous-unités sont appelées alpha et bêta, selon laquelle l'alpha se lie à laquelle la bêta, ou s'associe à quelle bêta, et vous obtenez des récepteurs qui ont différentes affinités pour différentes composantes de la matrice extracellulaire.

Slide 7

Nous étions particulièrement intéressés par certaines qui sont exprimées dans le cerveau. Ce schéma montre essentiellement des sous-unités d'intégrines qui contribuent à former ce qu'on appelle la barrière hémato-encéphalique. Je vais y revenir dans un instant, mais essentiellement, il y a une barrière qui isole les compartiments sanguins et vasculaires du cerveau et du parenchyme cérébral. C'est étroitement régulé et les virus et d'autres agents infectieux peuvent affecter la barrière hémato-encéphalique. Il peut donc y avoir une infection dans le cerveau ou un gonflement, une inflammation, ce genre de chose. Ces intégrines dont je parlais aident à réguler l'étanchéité de cette barrière hémato-encéphalique, ce qui sera très important dans un instant.

Slide 8

Ensuite, nous avons passé beaucoup de temps dans mon laboratoire à examiner des modulateurs ou des inhibiteurs spécifiques d'intégrine, et je vais parler un peu de l'un d'entre eux. Il s'agit de quelque chose appelé ATN-161. Il s'agit d'un peptide qui peut se lier à des intégrines telles que l'alpha 5 bêta 1, que nous avons depuis identifié comme un récepteur du COVID et nous avons

fait beaucoup de travail pour examiner si ce peptide inhibiteur pourrait réellement avoir une efficacité thérapeutique contre le coronavirus.

Slide 9

C'est un résumé de quelques années de travail, mais en résumé, vous regardez ici la protéine Spike du virus. Elle interagit avec des récepteurs connus. ACE-2 est l'un que vous avez probablement entendu parler et les intégrines associées. Cette interaction facilite la pénétration du virus dans une cellule, puis toutes les mauvaises choses qui se produisent à la suite de cette invasion cellulaire.

Slide 10

Nous avons fait beaucoup de travail pour démontrer essentiellement que si on prend simplement la protéine Spike et qu'on la met sur des cellules en culture - dans ce cas, ce sont des cellules endothéliales cérébrales, nous avons examiné plusieurs indicateurs différents de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Nous voyons que la protéine Spike à elle seule peut en fait changer les schémas d'expression de ces protéines associées à la barrière hémato-encéphalique. Elle les réduit, ce qui est un indice (et depuis validé par d'autres) que le virus peut réellement affecter les barrières vasculaires.

Slide 11

Nous avons fait beaucoup de travail au début de la pandémie pour montrer essentiellement que ces protéines Spike peuvent se lier aux intégrines et que nous pouvions bloquer cette interaction en co-incubant avec ce peptide que j'ai mentionné précédemment, ATN-161. C'est une étude qui a été réalisée assez tôt dans la COVID-19.

Slide 12

Nous avons montré, je pense tout aussi important, que si nous ajoutions des cellules - le virus, plutôt, un virus vivant - à des cellules, nous pouvions bloquer une grande partie de la réplication virale en ajoutant cet inhibiteur aux intégrines alpha 5 bêta 1. C'est montré par le graphique ici.

Slide 13

Et ici, vous regardez simplement les cellules qui ont été co-incubées avec le virus. Toutes ces petites boules rondes ou plaques sont des cellules impactées par le virus. Lorsque nous les traitons avec notre peptide ATN, nous pouvons largement supprimer ces formations de cellules rondes, ce qui est synonyme de réplication virale.

Slide 14

Dans des modèles animaux - il existe plusieurs modèles animaux différents pour étudier la COVID-19 - mon laboratoire a profité de plusieurs modèles animaux différents au fur et à mesure de leur disponibilité. Dans un modèle particulier, vous pouvez faire en sorte qu'une souris

de laboratoire normale exprime la forme humaine d'ACE-2, qui est un récepteur connu pour le virus. À l'époque, c'était la seule façon de rendre une souris de laboratoire standard susceptible à l'infection. Si nous inoculions ces souris avec le coronavirus, puis les traitons avec ATN-161, nous pouvions significativement supprimer la charge virale chez les animaux.

Slide 15

Dans un modèle différent où au lieu de faire exprimer aux souris l'ACE-2 humain avec le virus, nous pouvions en fait utiliser une souris transgénique, quelque chose appelé K-18, qui exprimait l'ACE-2 humain partout - de manière similaire, si nous infectons ces souris, nous pouvons réellement bloquer l'infection en les traitant avec ATN-161.

Slide 16

Mais un meilleur outil qui a émergé au cours de la dernière année environ est une version du coronavirus qui était plus adaptée. Il s'agit d'un SARS-CoV-2 qui a été passé dans des souris de laboratoire standard, introduit dans une souris. Autorisé à infecter, retiré de la souris, passé dans un animal différent, etc., etc. Après dix passages, le virus pouvait réellement infecter des souris de type sauvage. Cela facilite vraiment la recherche sur le coronavirus dans les laboratoires, car maintenant on peut travailler avec des souris standard auxquelles la plupart des laboratoires ont accès.

Slide 17

Nous avons profité de cela et nous avons réalisé plusieurs études. Lorsque nous avons infecté des souris, nous avons simplement attendu deux ou trois jours et avons commencé à examiner les marqueurs dans le cerveau. Nous avons noté que ces mêmes protéines de jonction serrée - ce sont des protéines qui stabilisent, facilitent l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique. Ici, vous regardez la claudin-5 est l'une d'entre elles - nous observons une réduction significative des niveaux de cette protéine. Encore une fois, c'est important pour la stabilité de la barrière hémato-encéphalique. Nous observons également une augmentation significative des cellules inflammatoires et des astrocytes dans le cerveau lors de l'infection par le coronavirus. Maintenant, je devrais souligner que le virus est introduit dans les poumons, donc nous regardons dans le cerveau trois jours plus tard. Cela se produit en l'absence du virus qui pénètre réellement dans le cerveau. Nous observons des changements dans le cerveau qui indiquent une perturbation de la barrière hémato-encéphalique et une neuroinflammation trois jours après l'infection.

Slide 18

C'est juste un autre exemple - nous examinons une coloration des cellules microgliales, qui sont les cellules immunitaires résidentes du cerveau. Il y a une augmentation significative de l'immuno réactivité des microglies trois jours après l'infection par le coronavirus chez les souris de laboratoire standard.

Slide 19

C'est juste un autre schéma à nouveau où nous avons infecté des souris, des souris de laboratoire standard, avec MA10, puis nous avons également traité avec ce ATN-161.

Slide 20

Très bien, nous avons observé des effets sur divers marqueurs d'inflammation. Il s'agit de l'interleukine-6, des cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau. Nous avons observé qu'ATN-161 pouvait réduire significativement la cytokine pro-inflammatoire dans le cerveau. Nous avons observé des effets similaires pour bloquer la réduction de la claudine-5, que vous obtenez en tant que marqueur de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Slide 21

Très brièvement, je pense que tout le monde dans cet appel est familier avec le COVID long, donc je ne vais pas m'attarder sur cette diapositive.

Slide 22

Mais disons simplement qu'un des changements qui ont été notés dans le COVID long clinique est une réduction du flux sanguin vers le cerveau.

Slide 23

Il y a plusieurs raisons différentes pour lesquelles cela pourrait se produire, mais nous avons décidé de le modéliser chez ces souris de laboratoire standard en plaçant des bobines sur les artères carotides - ce sont des vaisseaux sanguins majeurs qui alimentent le sang vers le cerveau - et si vous restreignez, mais n'éliminez pas le flux sanguin, généralement ce qui se passe chez une souris standard est qu'après quelques semaines, il y a une lésion de la substance blanche dans le cerveau. Après environ un mois, ces animaux commencent à développer un déficit cognitif. C'est une hypoperfusion chronique du sang vers le cerveau entraînant un déclin cognitif.

Slide 24

Il s'agit d'une démence dite vasculaire. Nous avons réalisé plusieurs études et avons essentiellement montré que si vous faites cela, attendez environ une semaine après avoir mis ces bobines et infectez ensuite les souris, leurs cerveaux sont bien pires que si vous les avez simplement infectées seules ou si vous avez simplement mis les bobines par elles-mêmes. C'est une intégrine alpha 5 que nous avons identifiée comme un récepteur pour le coronavirus - les niveaux dans le cerveau explosent.

Slide 25

Nous avons observé des changements dans les microglies. Nous avons observé des changements assez importants dans la GFAP, le marqueur des astrocytes, encore une fois dans le cerveau.

Slides 26 - 27

Je vais avancer rapidement. Fondamentalement, si l'on examine les mois qui suivent une infection chez des souris de laboratoire, nous constatons des indications claires de neuroinflammation qui sont chroniques. Donc, c'est 30 jours après l'infection et nous observons des changements autour des vaisseaux sanguins dans le cerveau qui persistent. Il s'agit d'une sorte de modèle expérimental de la COVID longue.

Slide 28

Nous constatons une importante disparition de neurones dans des parties du cerveau où vous ne voulez pas que les neurones disparaissent. Dans ce cas, l'hippocampe, qui est important pour la consolidation de nouvelles mémoires en mémoires à long terme. C'est 60 jours après l'infection et chez un certain nombre de souris, nous avons observé une importante disparition de cellules neuronales.

Slide 29

Cela montre simplement des signes d'inflammation, encore une fois, qui étaient chroniques deux mois après l'infection.

Slide 30

Je voudrais vous laisser avec cette idée que nous sommes maintenant à un stade où nous pouvons bien modéliser l'infection par le coronavirus chez les souris de laboratoire standard.

Malheureusement, chez un certain nombre de ces animaux, des jours aux semaines aux mois après l'infection, nous observons des changements dans le cerveau qui sont aggravés lorsque nous superposons, réduisons le flux sanguin, lorsque nous modélisons le déclin cognitif.

Cependant, nous pensons qu'il existe des récepteurs particuliers qui rendent le coronavirus particulièrement virulent que nous pourrions également moduler, dans ce cas, avec ATN-161 que nous étudions également comme une thérapie potentielle contre la démence. Je pense que, parce que ce récepteur peut jouer un rôle à la fois dans la démence et dans l'intégrité vasculaire lors de l'infection par le coronavirus, il pourrait servir à la fois à traiter le virus et les [inaudible] vasculaires qui lui sont associés.

Slides 31-32.

Espérons que je n'ai pas été trop long. Je tiens simplement à remercier une équipe qui a contribué à la recherche.

Slides 33-34

Et mes collaborateurs. Je suppose que nous attendrons la toute fin pour vos questions. Merci beaucoup pour votre attention.