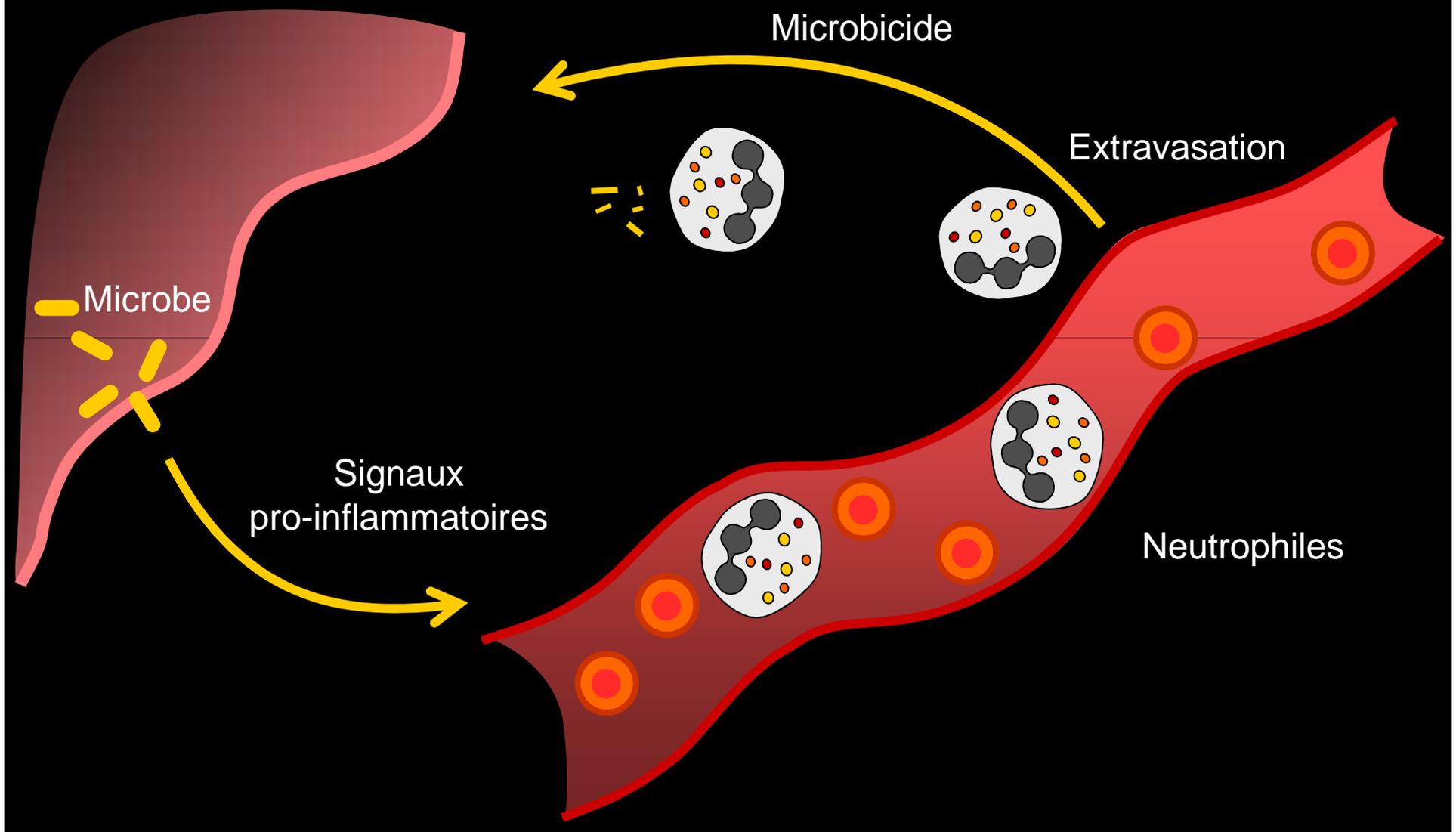


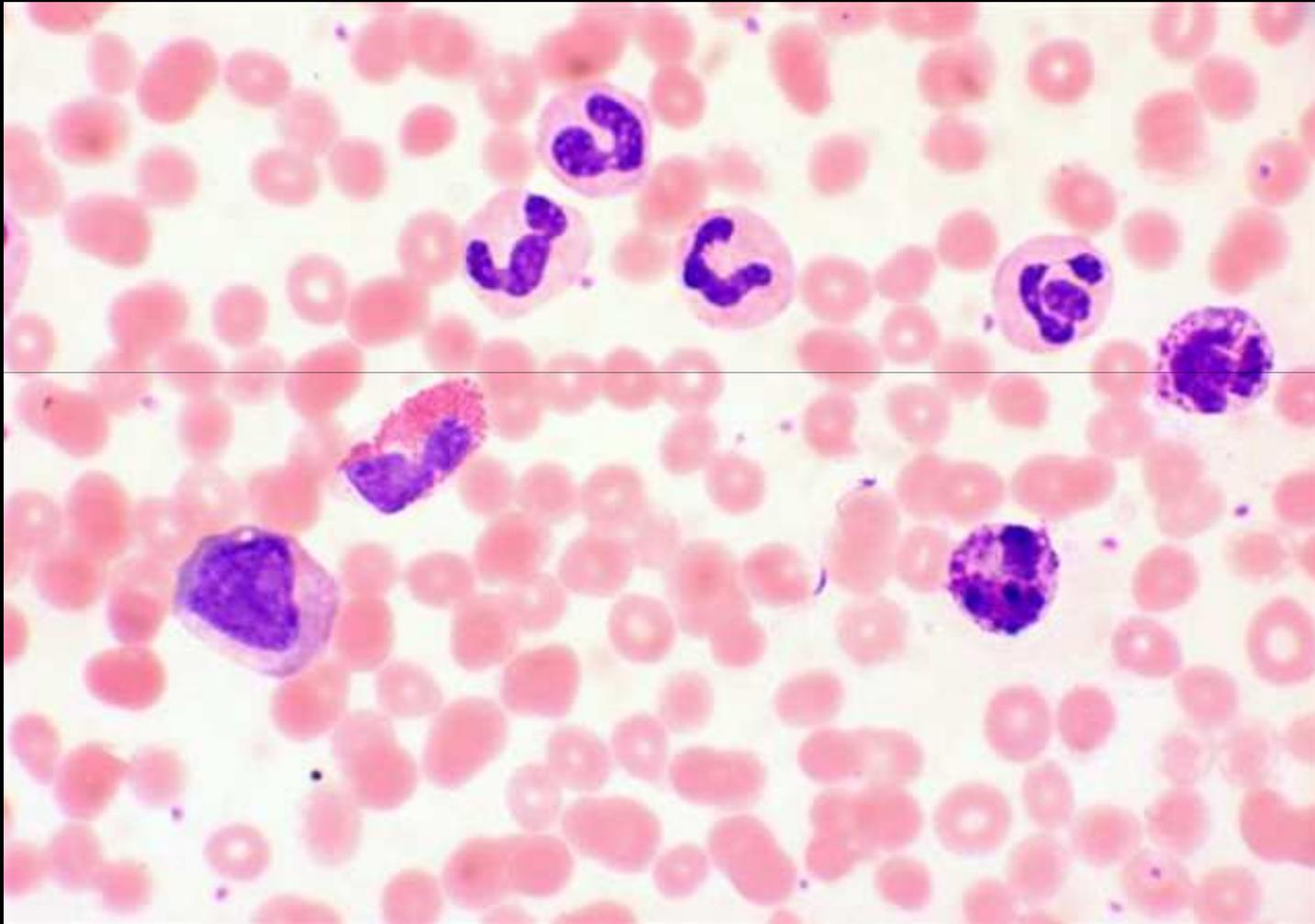
Trionfo della Morte, Camposanto, Pise.



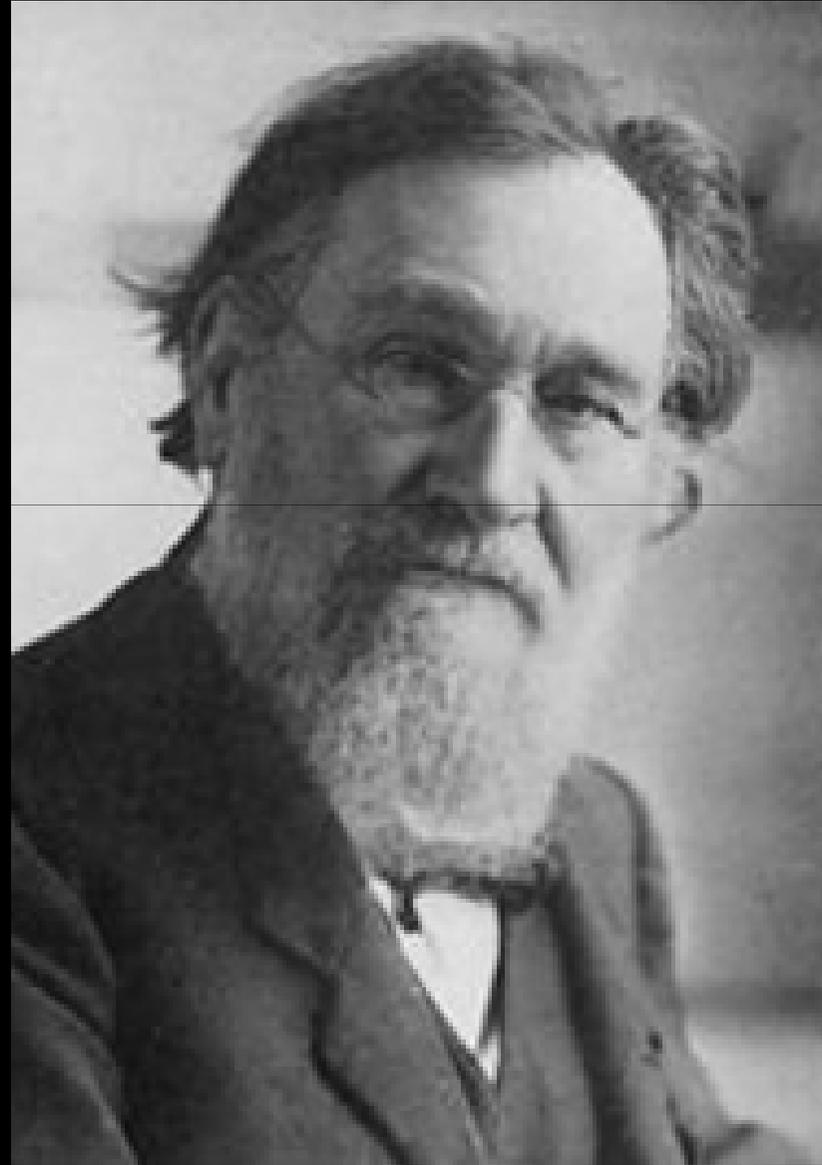
Les neutrophiles sont les effecteurs du système immunitaire inné



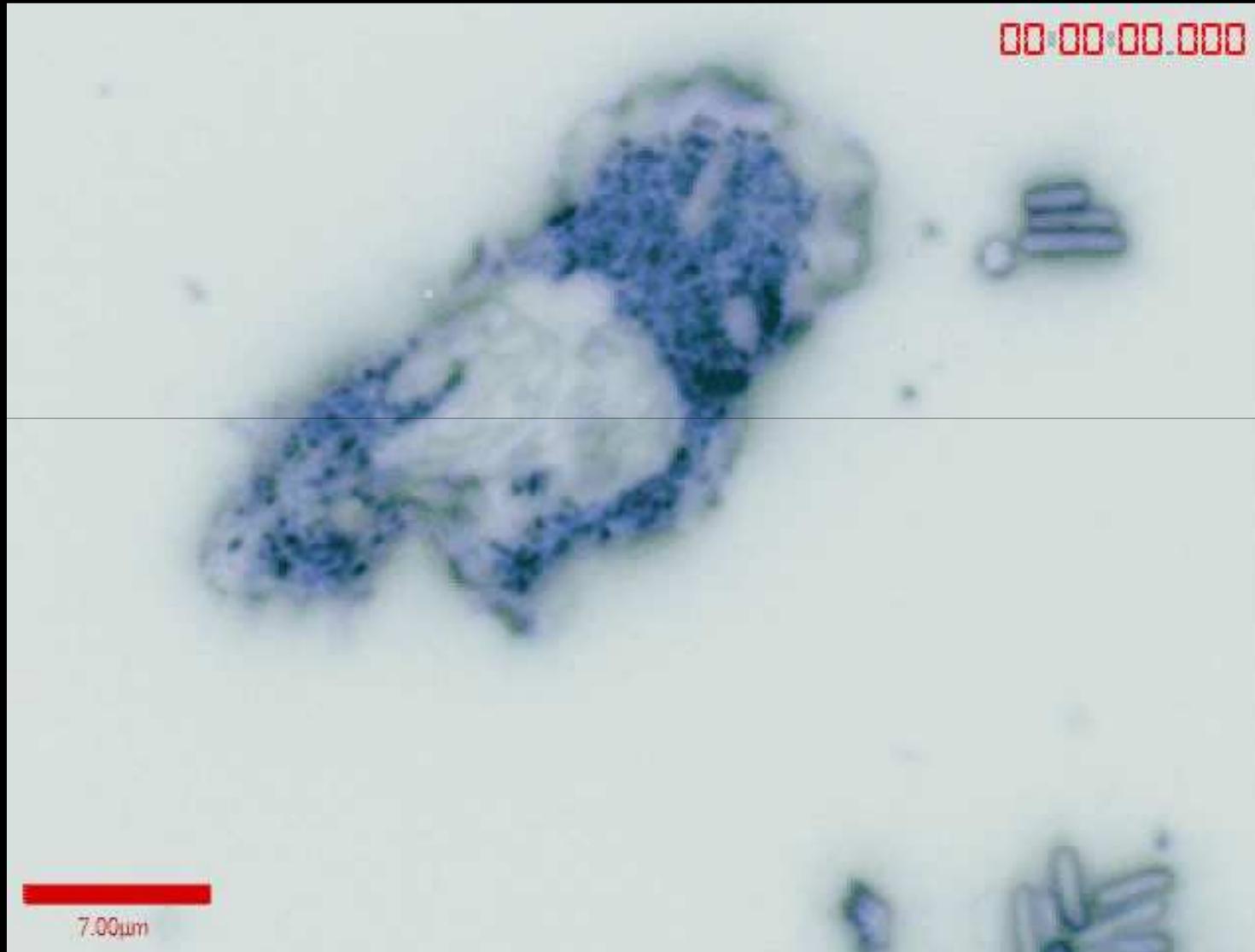
Abondance des neutrophiles dans le sang



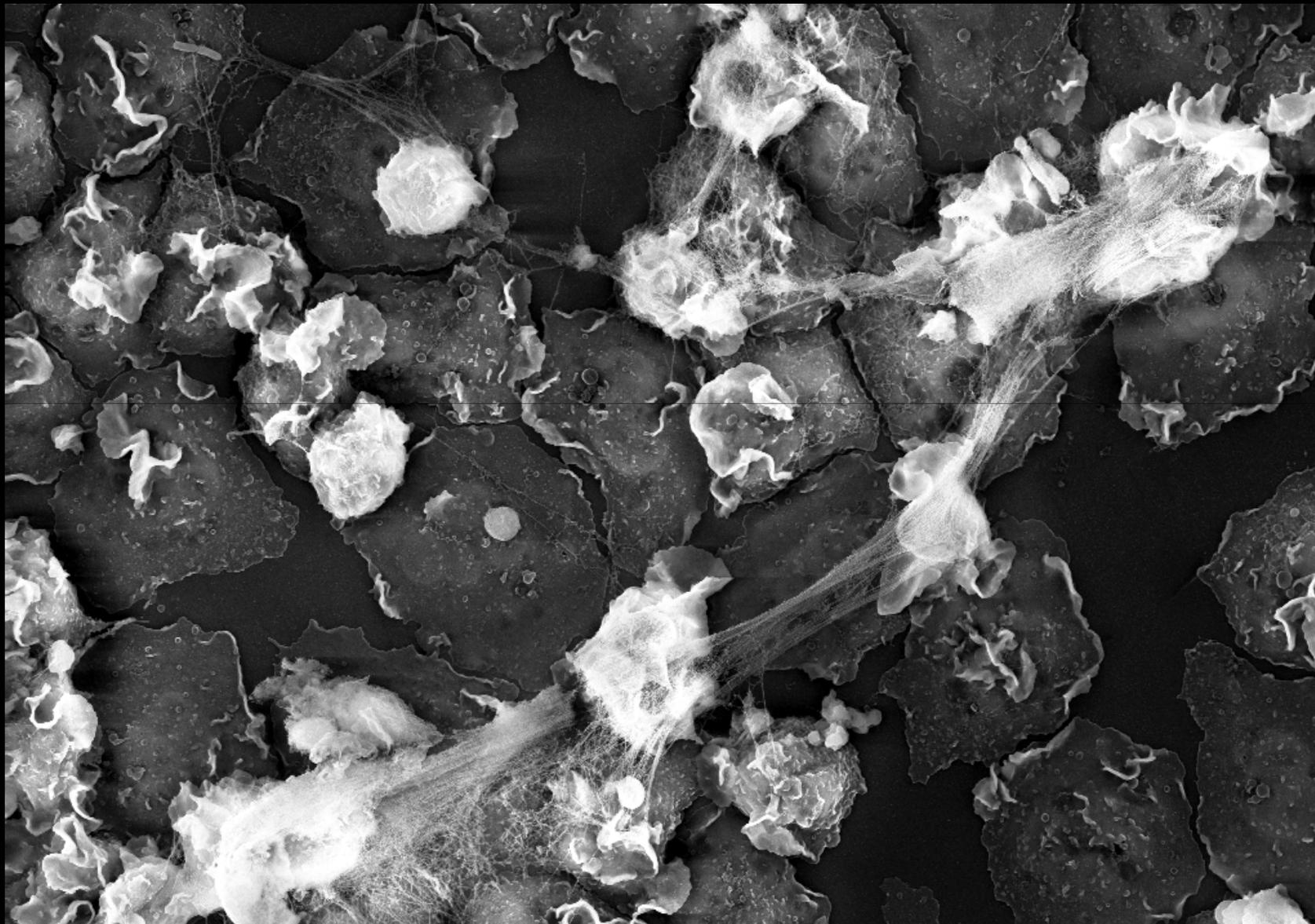
Elie Metchnikoff



Les neutrophiles tuent par phagocytose



Les neutrophiles projettent des 'NETs'/filets après activation



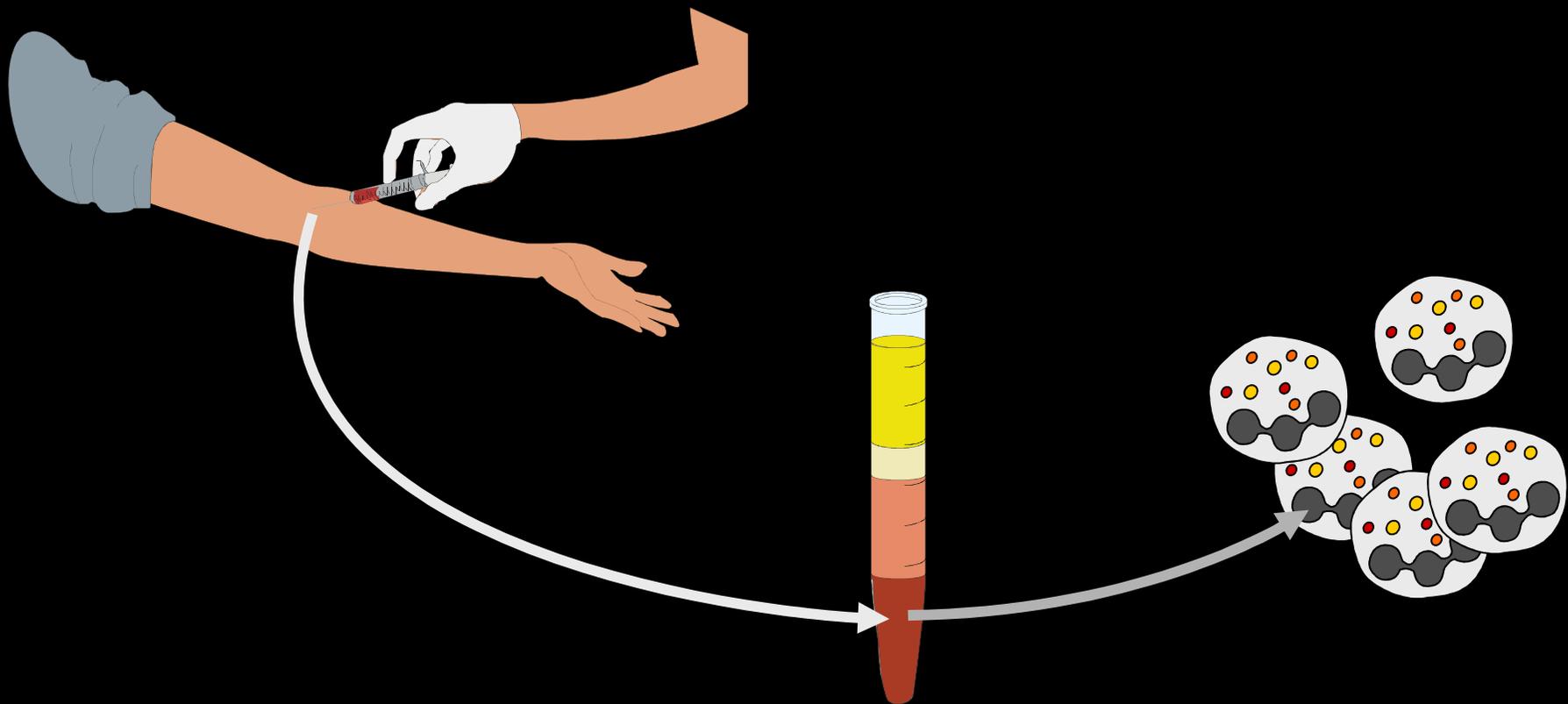
Plan de la présentation

1. Que sont les NETs?
2. Comment les NETs sont-ils produits?
3. Activité antimicrobienne des NETs.
4. Les NETs sont-ils relevant dans l'immunité?
5. Le côté noir des NETs: l'autoimmunité

Plan de la présentation

1. Que sont les NETs?
2. Comment les NETs sont-ils produits?
3. Activité antimicrobienne des NETs.
4. Les NETs sont-ils relevant pour l'immunité?
5. Le côté noir des NETs: l'autoimmunité

Approche expérimentale

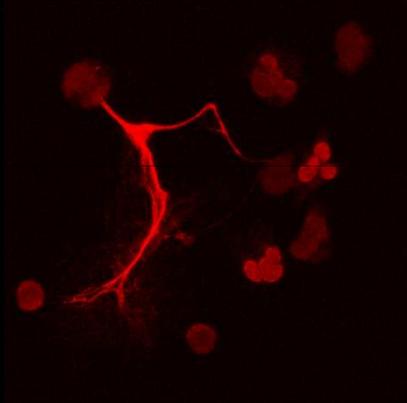


Les NETs contiennent des protéines granulaires et nucléaires ainsi que de l'ADN

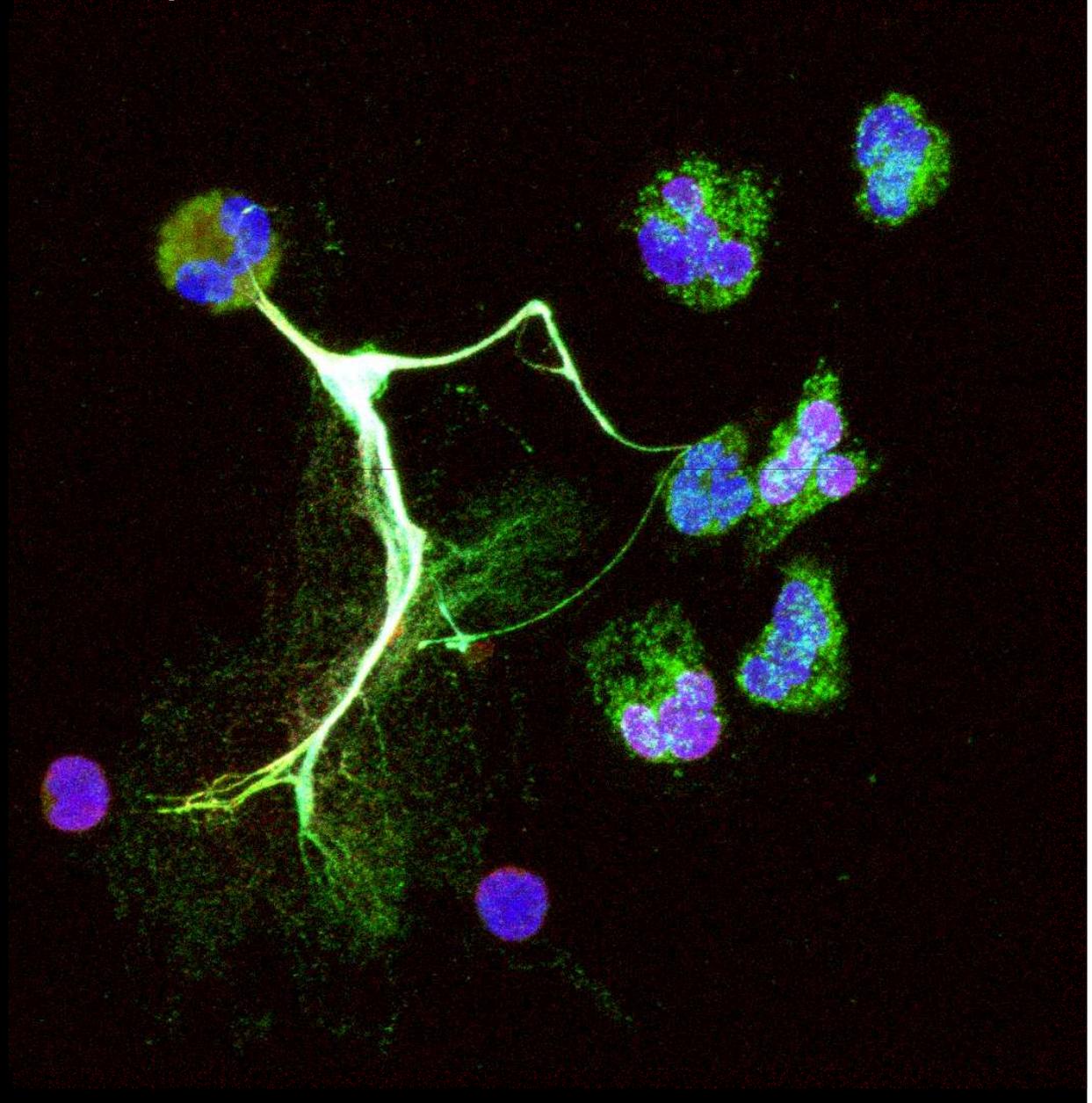
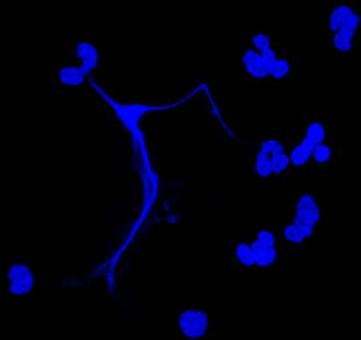
Elastase



Histone 2A



DNA



Contenu moléculaire total des NETs

Proteome LC Database - SeaMonkey

File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help

http://141.14.152.84/cgi-bin/36525/pdbs/lc/menu_frame.cgi

Home MPI-Intern MPI-Extern MPI-Webmail Google NCBI HomePage ExPASy - Swiss... Google Scholar

Top Up First Previous Next Last Document More



Proteome LC Database ^{New} - Organisms

[Home](#) - [Organisms](#) - [Info](#) - [Team](#) - [References](#) - [Statistics](#)

Organisms

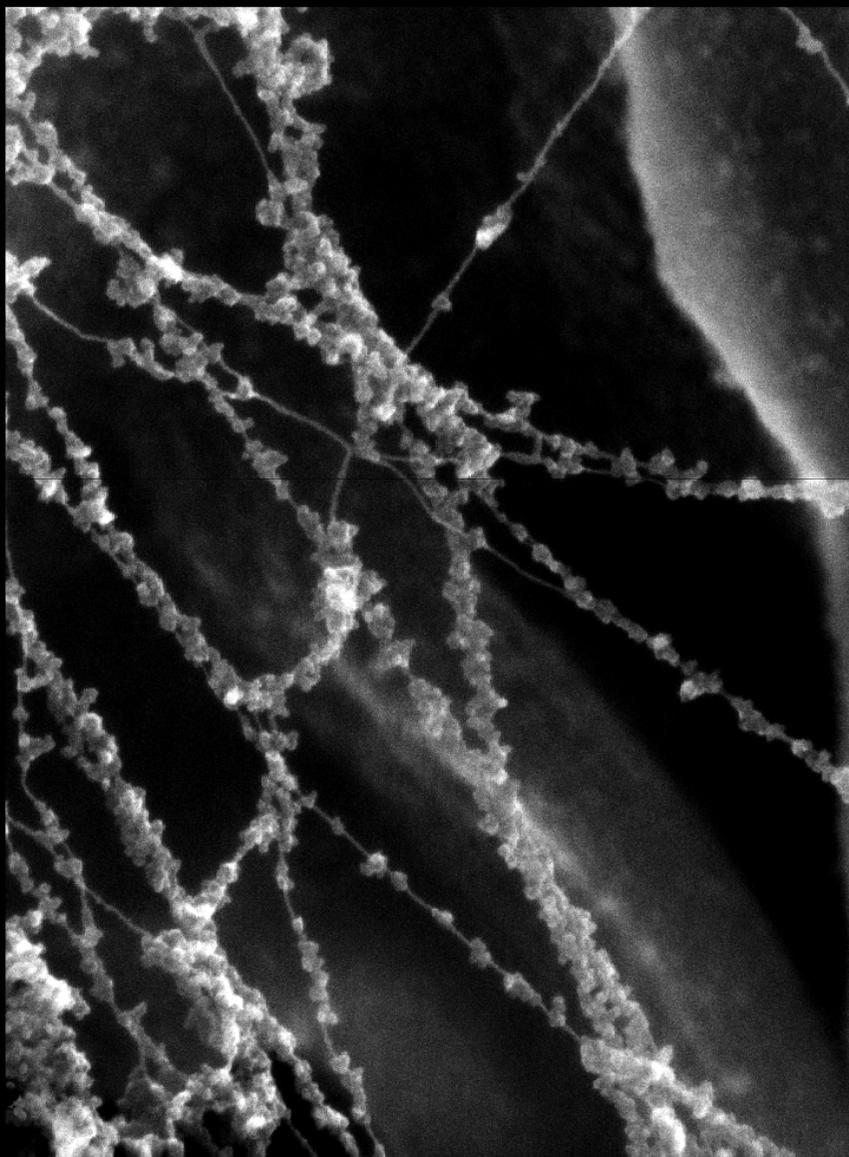
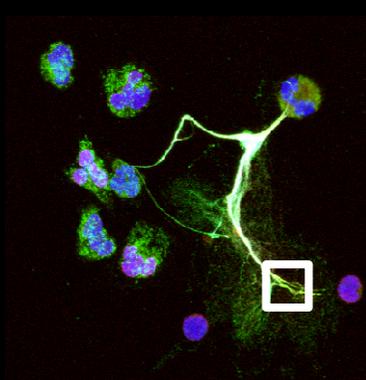
- Homo sapiens*
 - NETome
 - Identified Proteins
 - Mass Data
 - ICAT-LC/MS

Identified Proteins

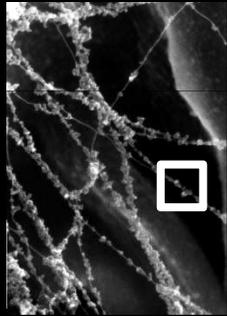
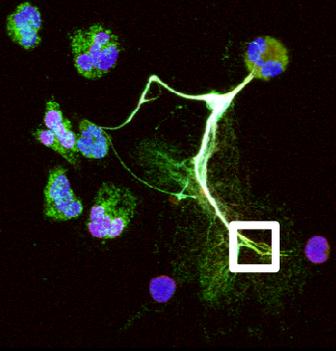
Accession Number	Protein Name	Gene Name	Mr [Da]	pI	Identification Status					Total Ion Score	Peptide Count	Sequence Coverage [
					Samples 1 - 5							
					No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5			
P08246	Leukocyte elastase	ELA2	28,500	9.71	ident	ident	ident	ident	ident	150	3	
P02788	Lactotransferrin	LTF	78,132	8.50	ident	ident	ident	ident	ident	2884	48	
P20160	Azurocidin	AZU1	26,869	9.75	ident	ident	ident	ident	ident	285	5	
P08311	Cathepsin G	CTSG	28,819	11.19	ident	ident	ident	ident	ident	588	11	
P05164	Myeloperoxidase	MPO	73,807	9.30	ident	ident	ident	ident	ident	1482	26	
P24158	Leukocyte proteinase 3	PR3	27,789	8.72	cand	ident	ident	ident	cand	121	3	
P61626	Lysozyme C	LYZ	16,526	9.38	-	cand	cand	-	-	51	2	
P59665	Neutrophil defensin 1 and 3	DEFA-1 and -3	10,194	6.54	ident	ident	ident	ident	ident	127	2	
Q9NV63	Histone H2A	H2A	16,100	10.24	ident	ident	ident	ident	ident	107	2	

© 2007

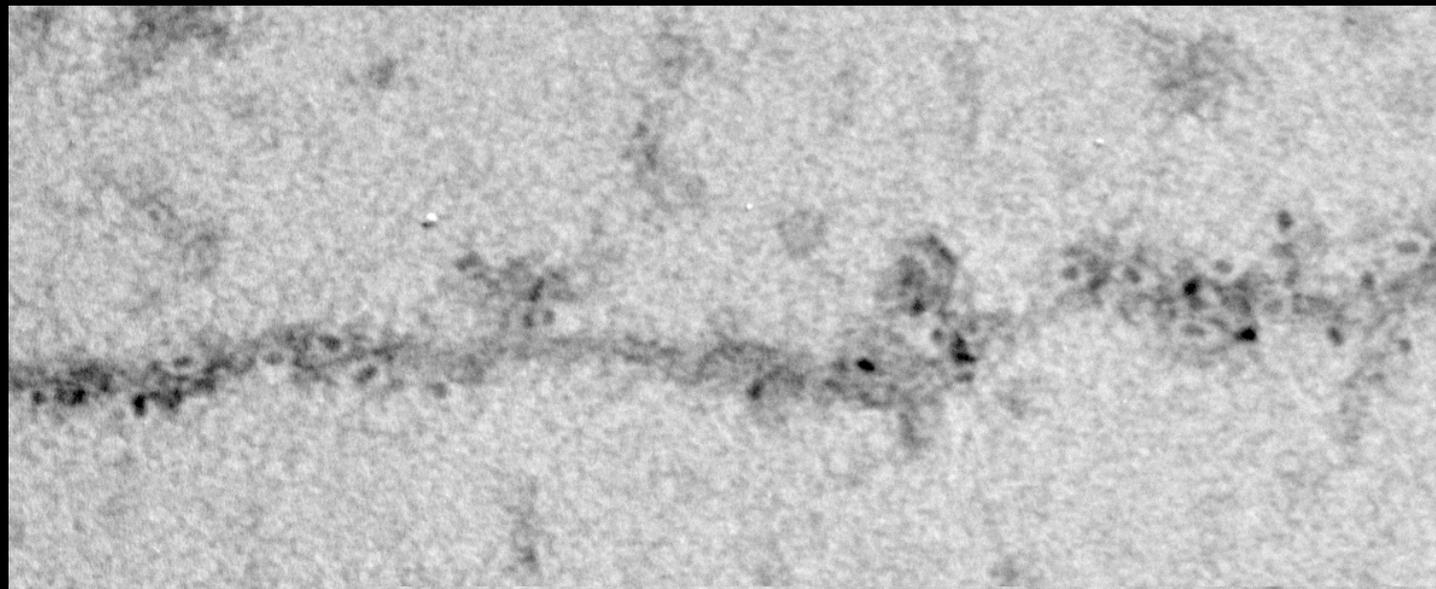
Les NETs en haute résolution



Distribution des histones et marqueurs granulaires sur les NETs



Neutrophile Elastase



Histone/ADN

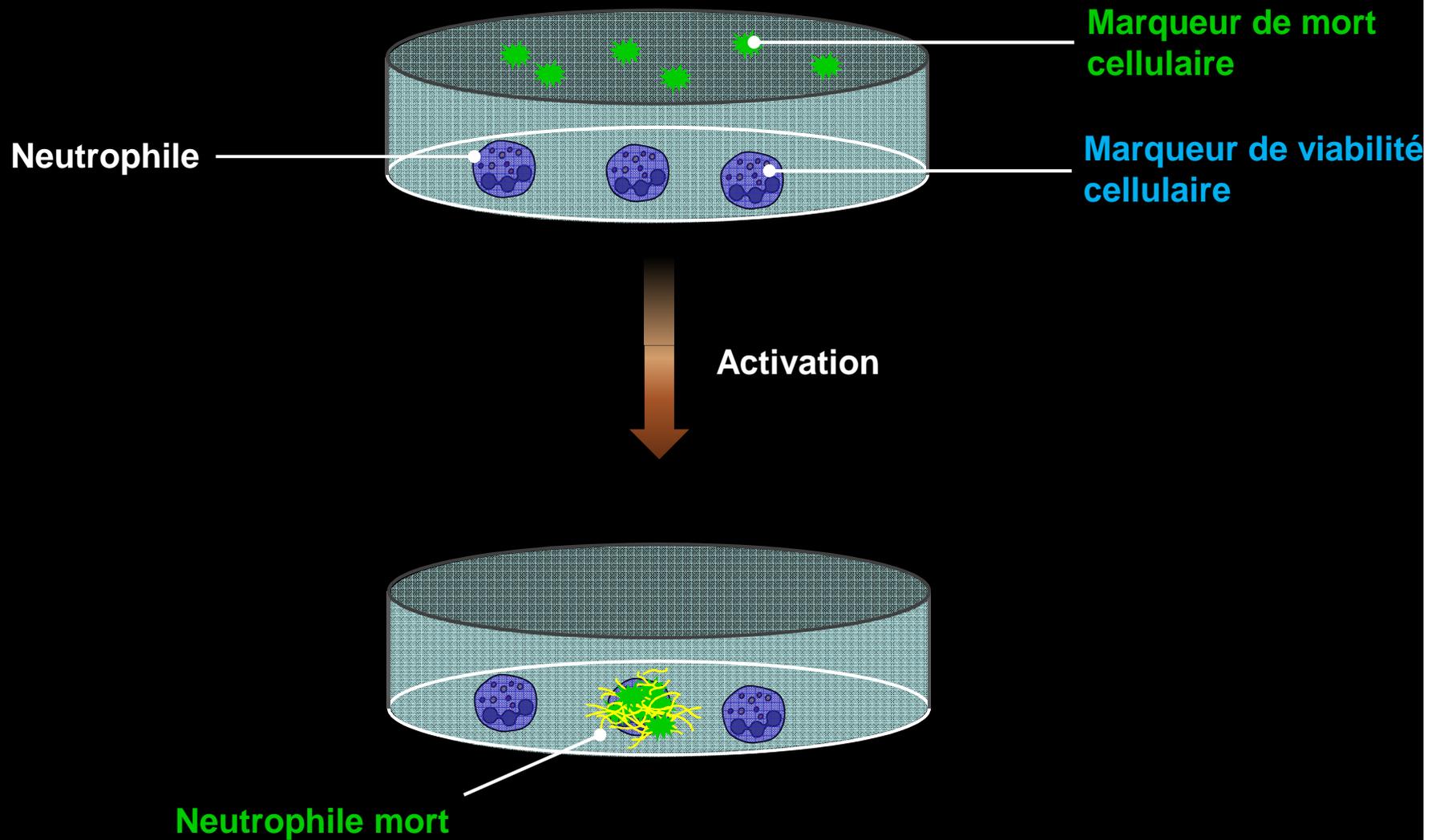
500 nm



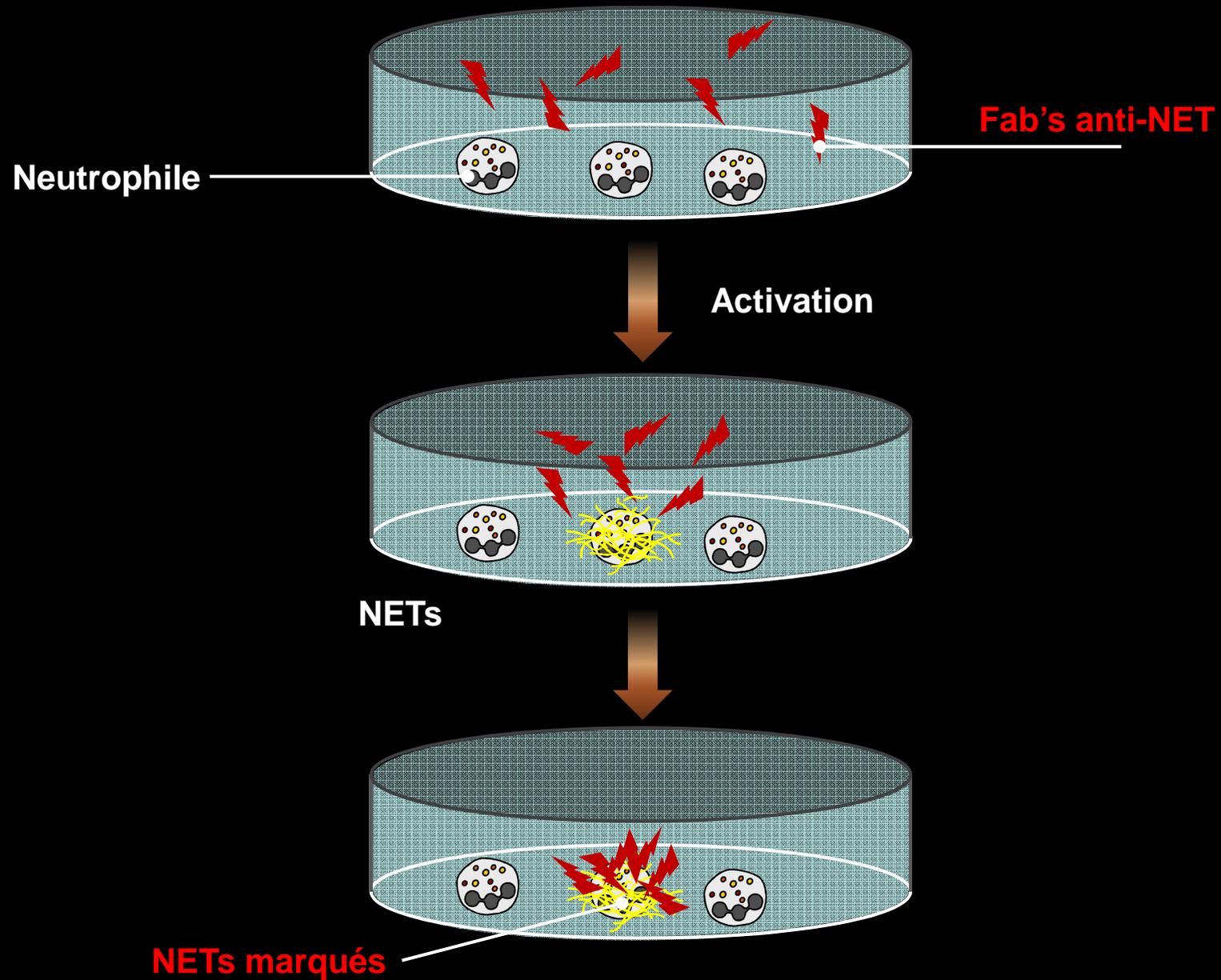
Plan de la présentation

1. Que sont les NETs?
2. Comment les NETs sont-ils produits?
3. Activité antimicrobienne des NETs.
4. Les NETs sont-ils relevant pour l'immunité?
5. Le côté noir des NETs: l'autoimmunité

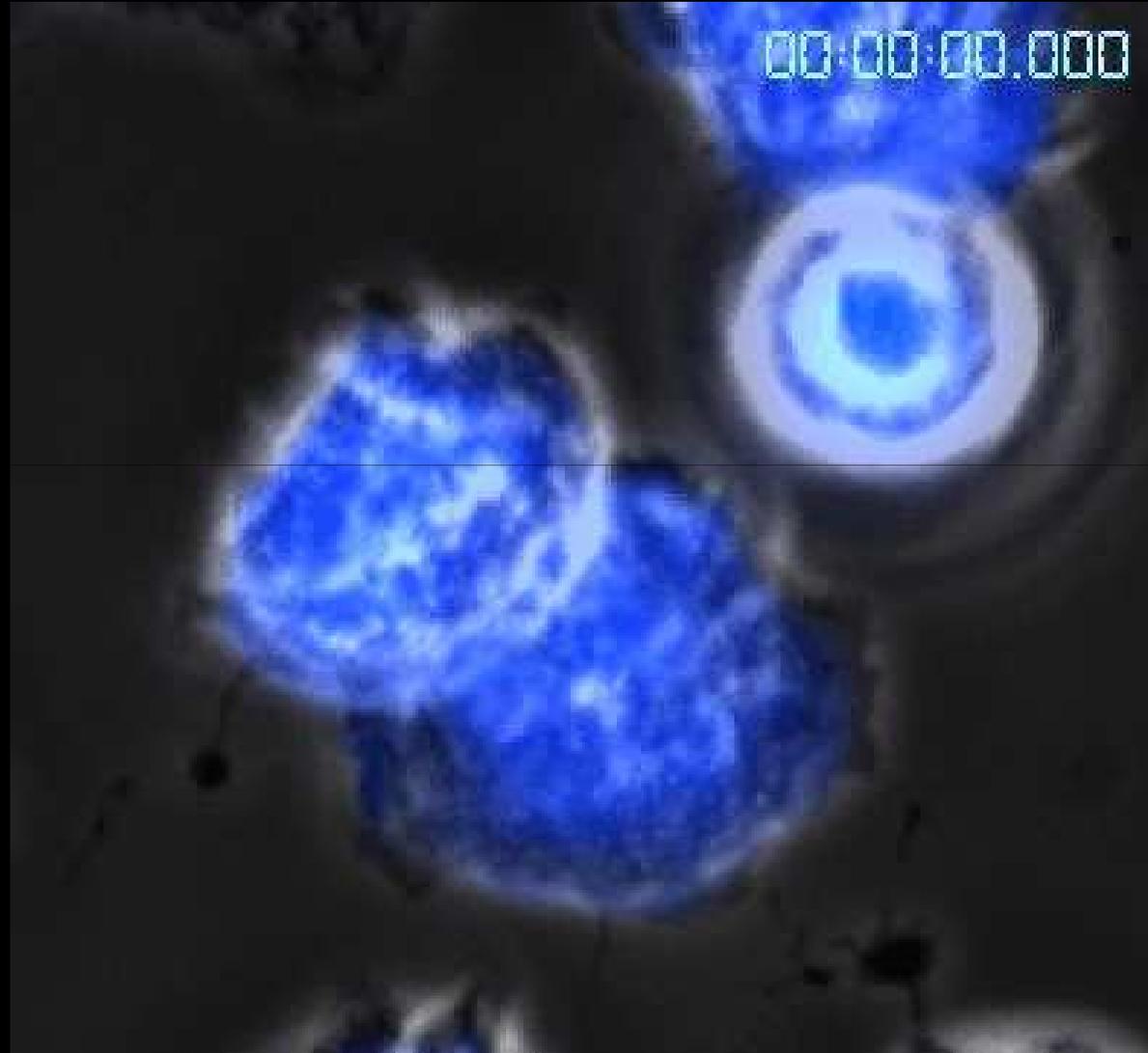
Visualisation en temps réel de la viabilité et de la mort cellulaire



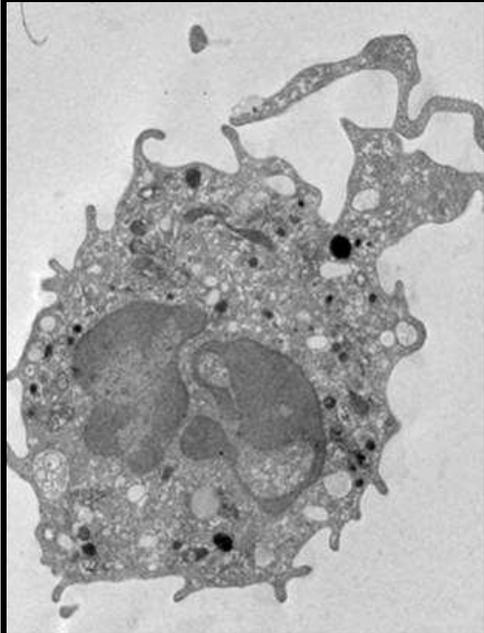
Visualisation en temps réel de la formation des NETs



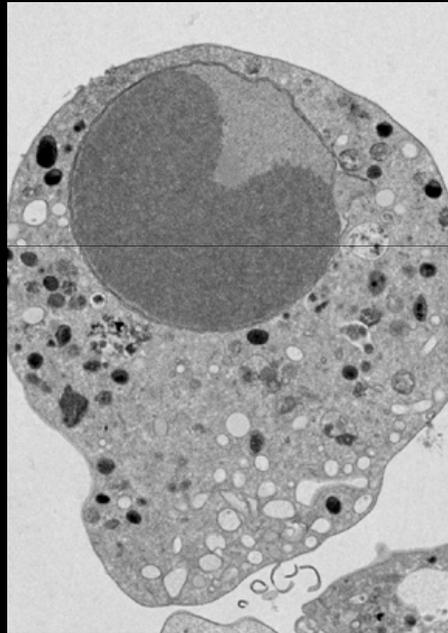
Visualisation en temps réel de la formation des NETs



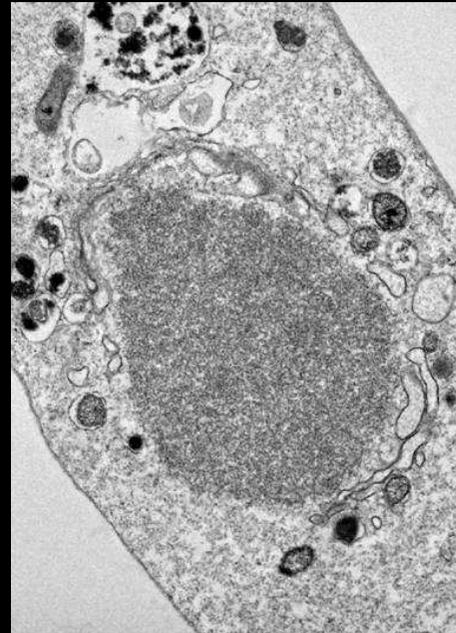
Processus cellulaire de formation des NETs



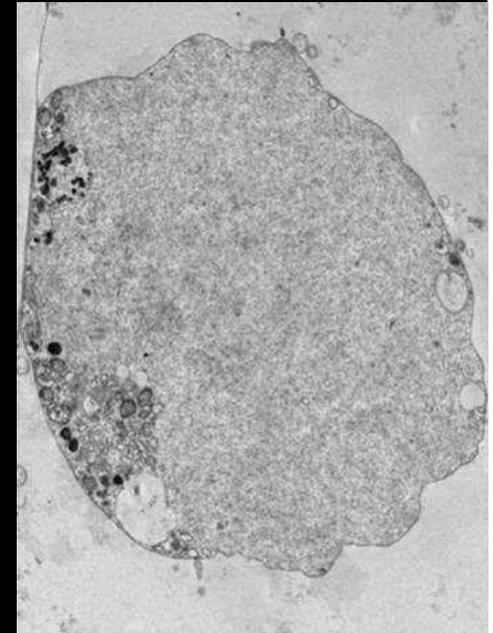
Naive



60 min

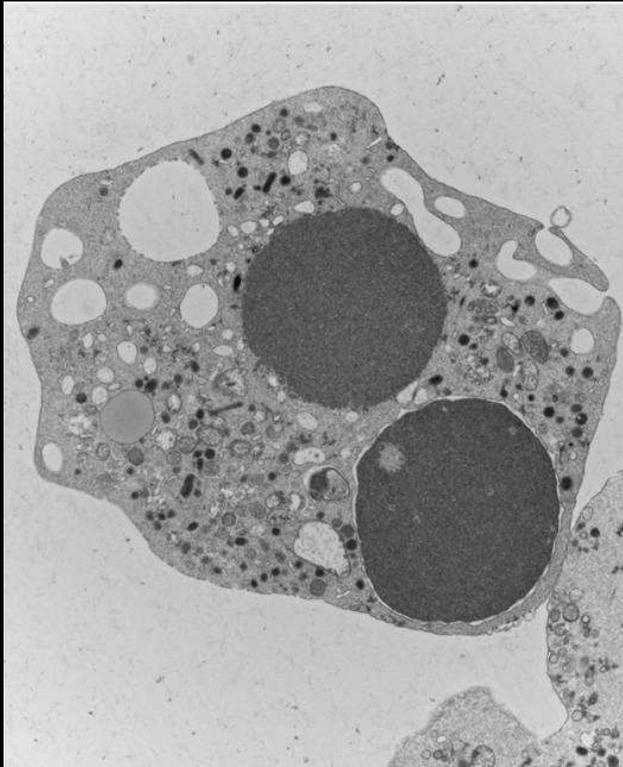


120 min

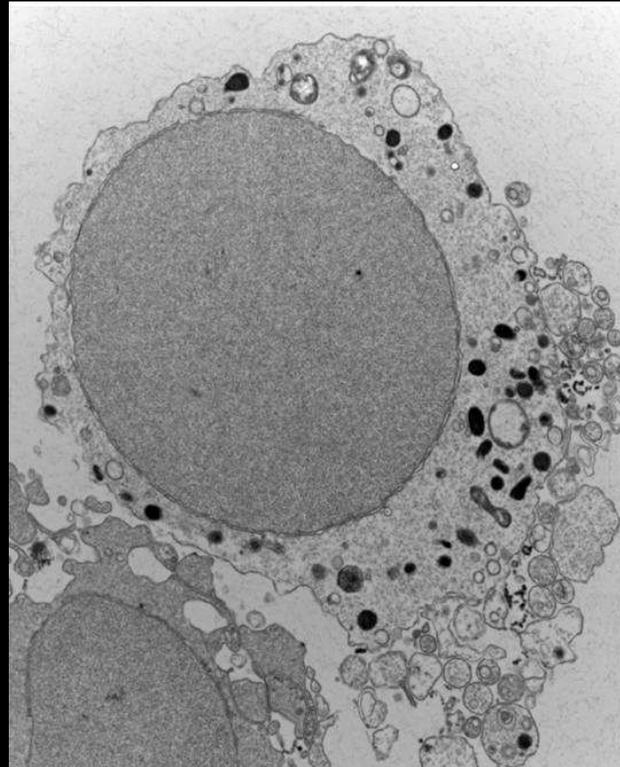


180 min

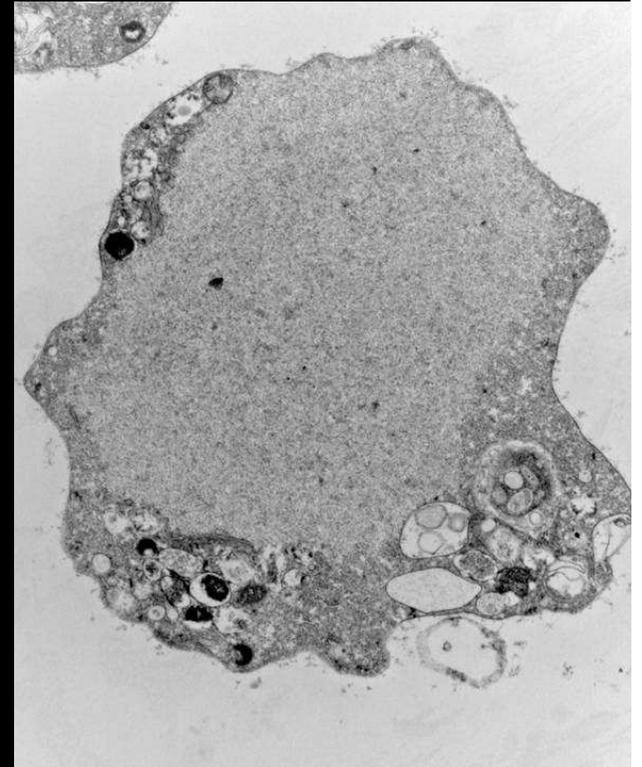
La mort cellulaire est différente de l'apoptose ou de la nécrose



Apoptose



Necrose

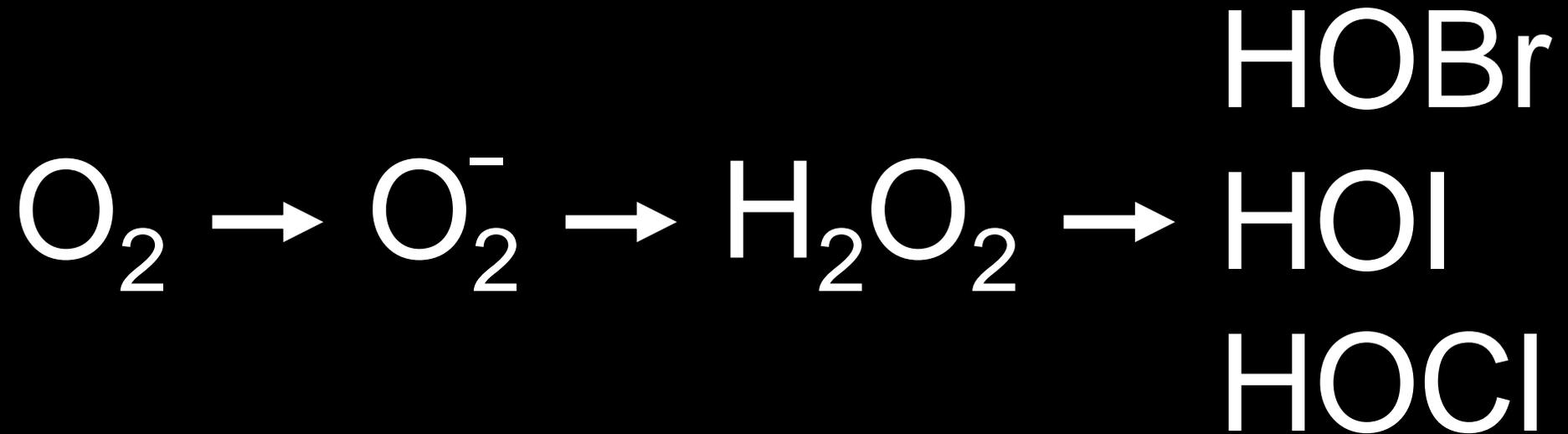


NETose

Radicaux libres de l'oxygène dans les neutrophiles

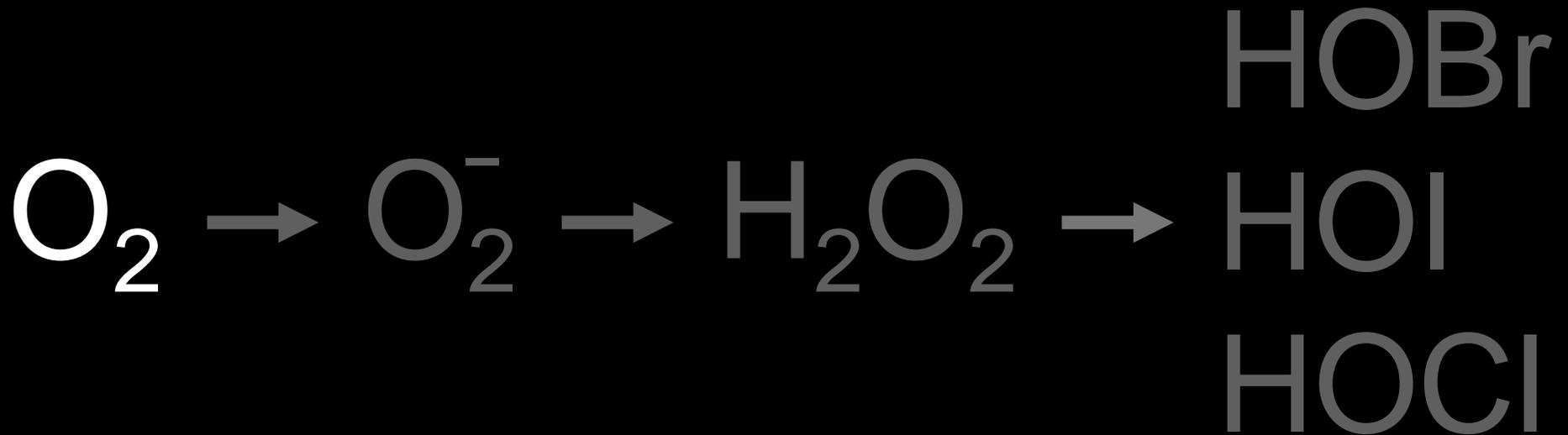
NADPH

oxidase

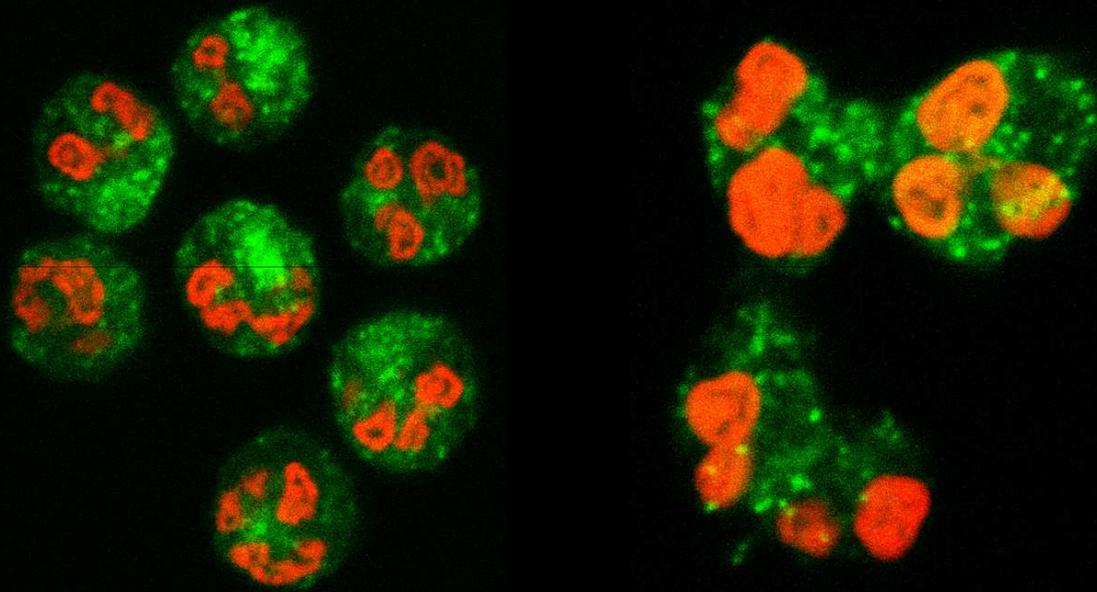


Les patients de Granulomatose Septique Chronique (CGD)
portent des mutations dans les gènes Phox

~~NADPH~~
oxidase



CGD patients do not make NETs

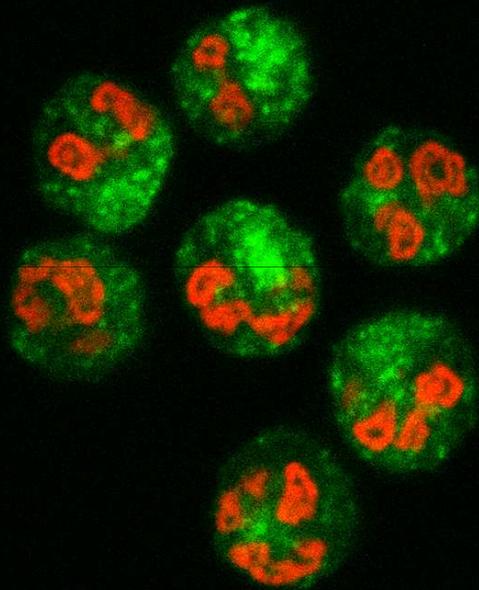


Naive

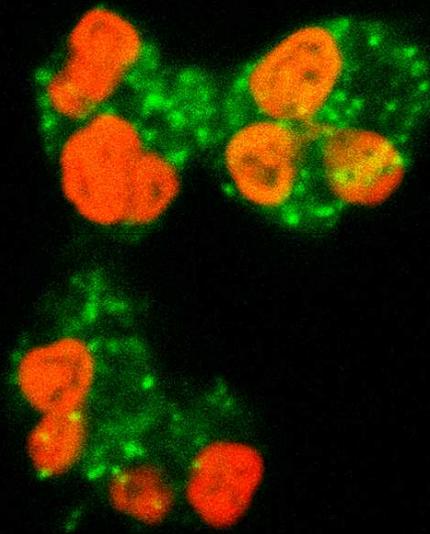
PMA

Neutrophil Elastase Histone/DNA complex

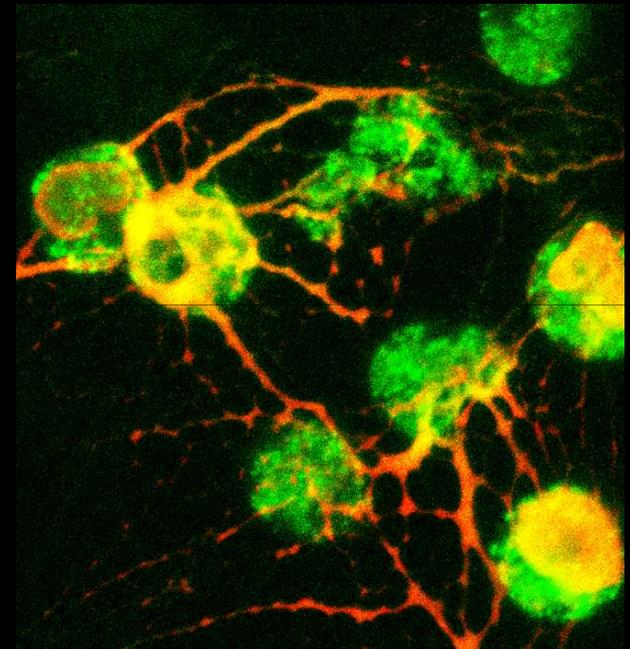
Les patients CGD forment des NETs après une stimulation par H_2O_2



Naive



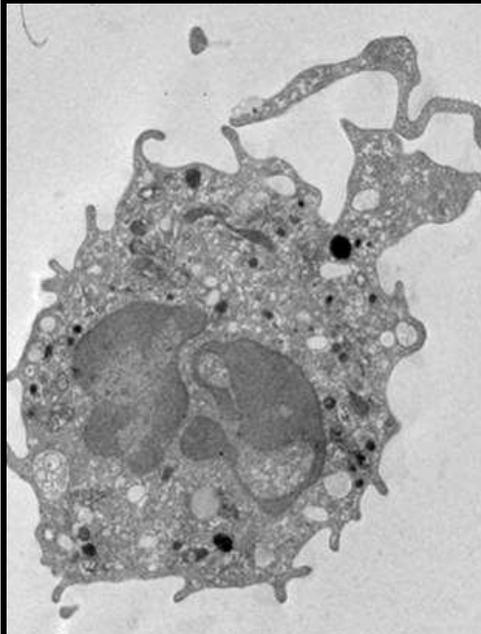
PMA



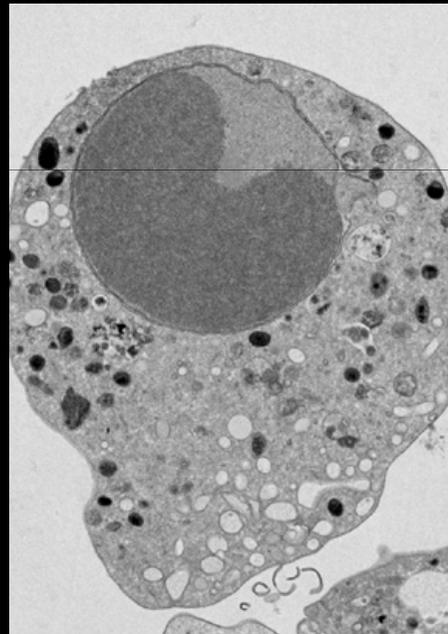
H_2O_2

Neutrophil Elastase Histone/DNA complex

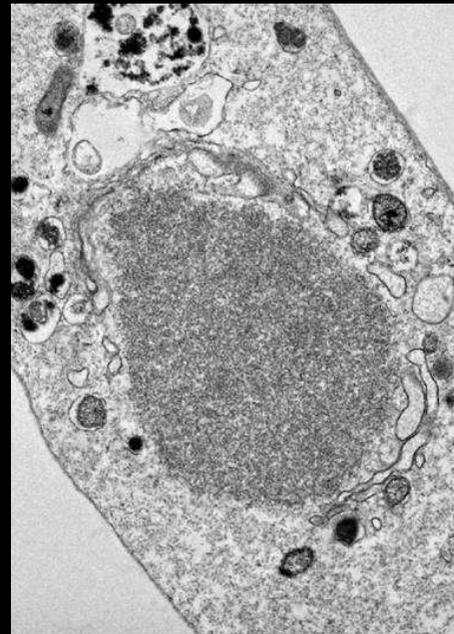
Processus cellulaire de formation des NETs



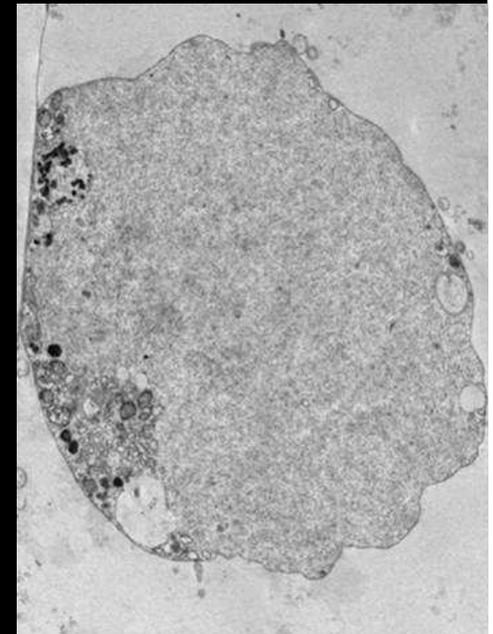
Naive



60 min

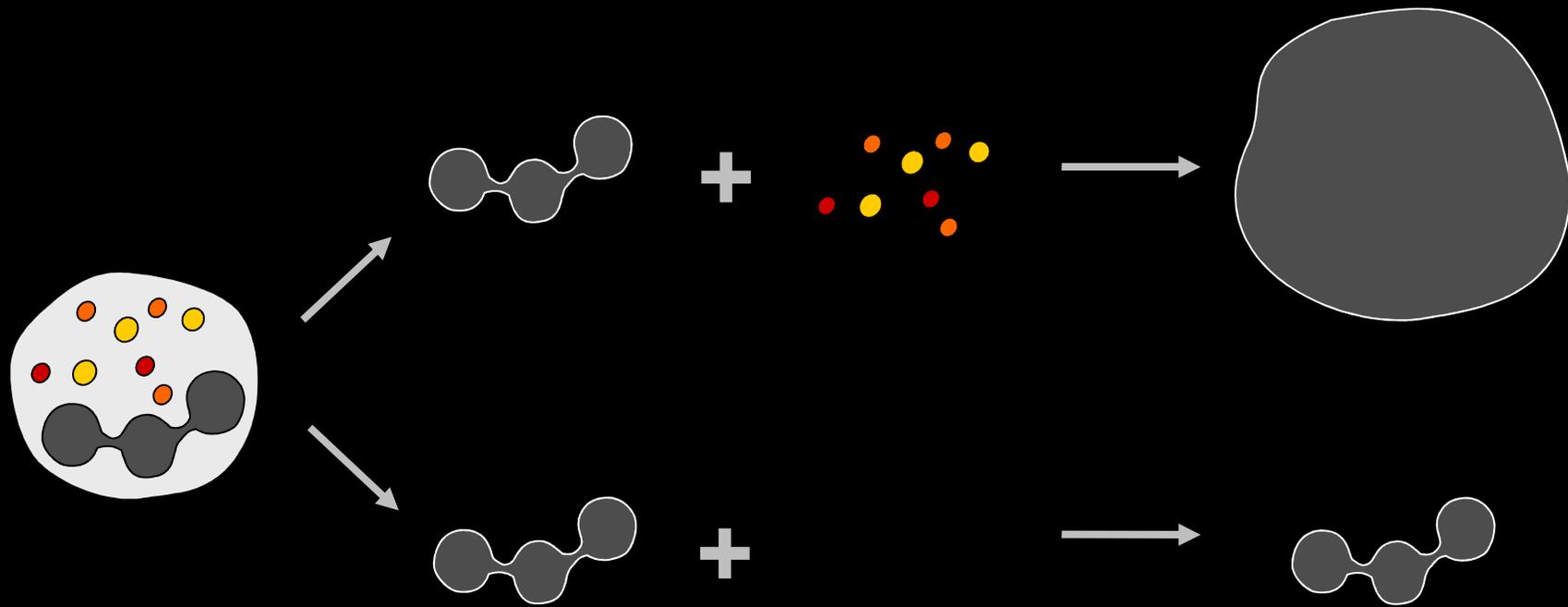


120 min



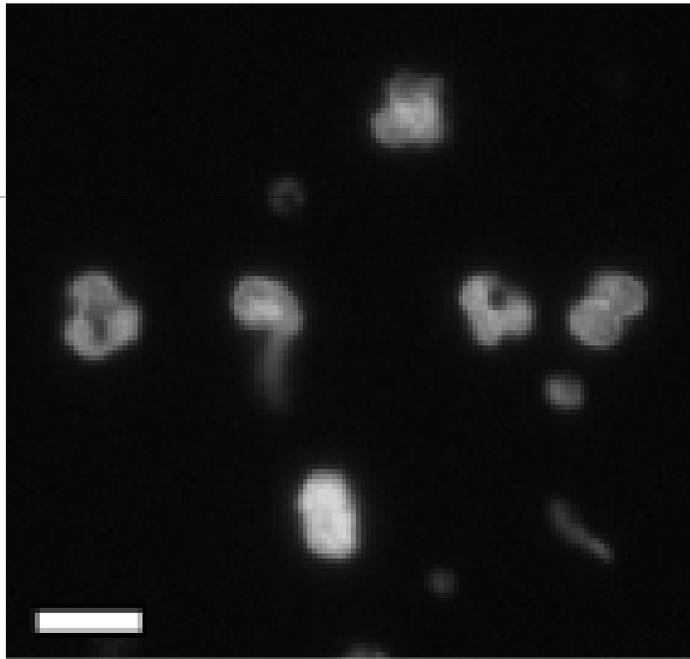
180 min

Approche expérimentale: Netose "sans cellule"



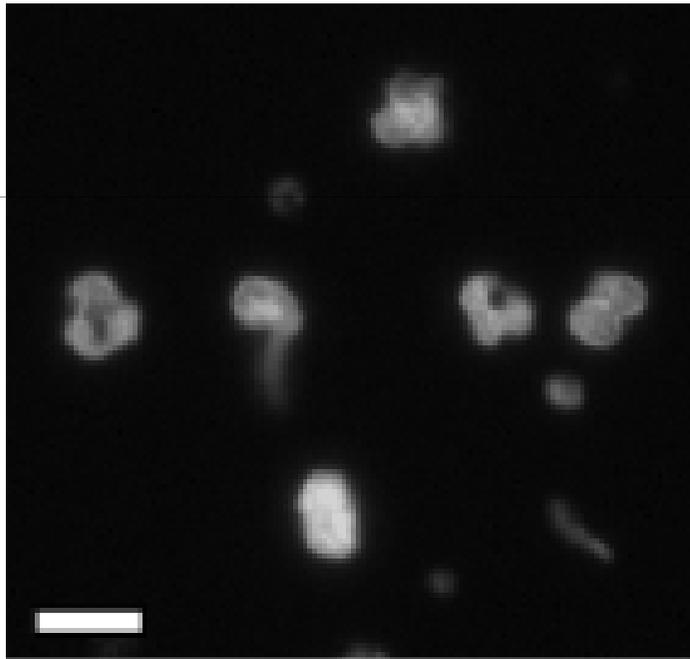
Le facteur induisant la formation de NETs se trouve dans le cytoplasme

Buffer

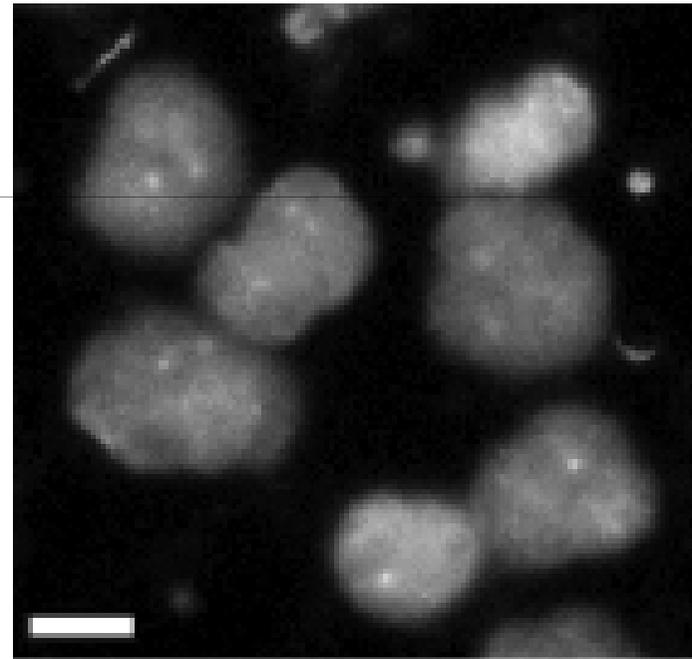


Le facteur induisant la formation de NETs se trouve dans le cytoplasme

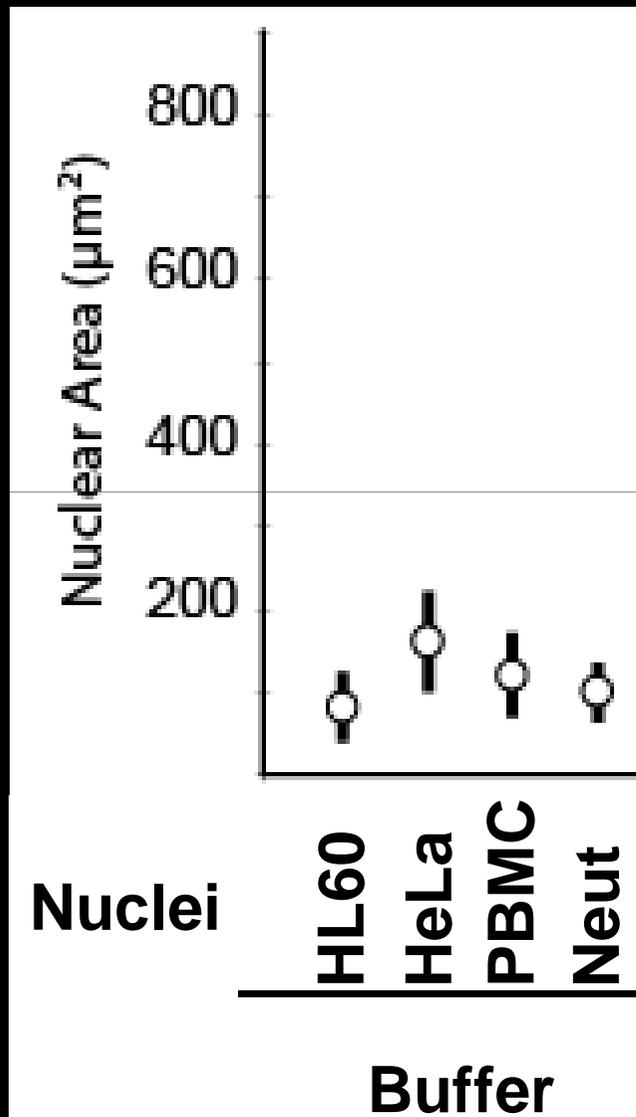
Buffer



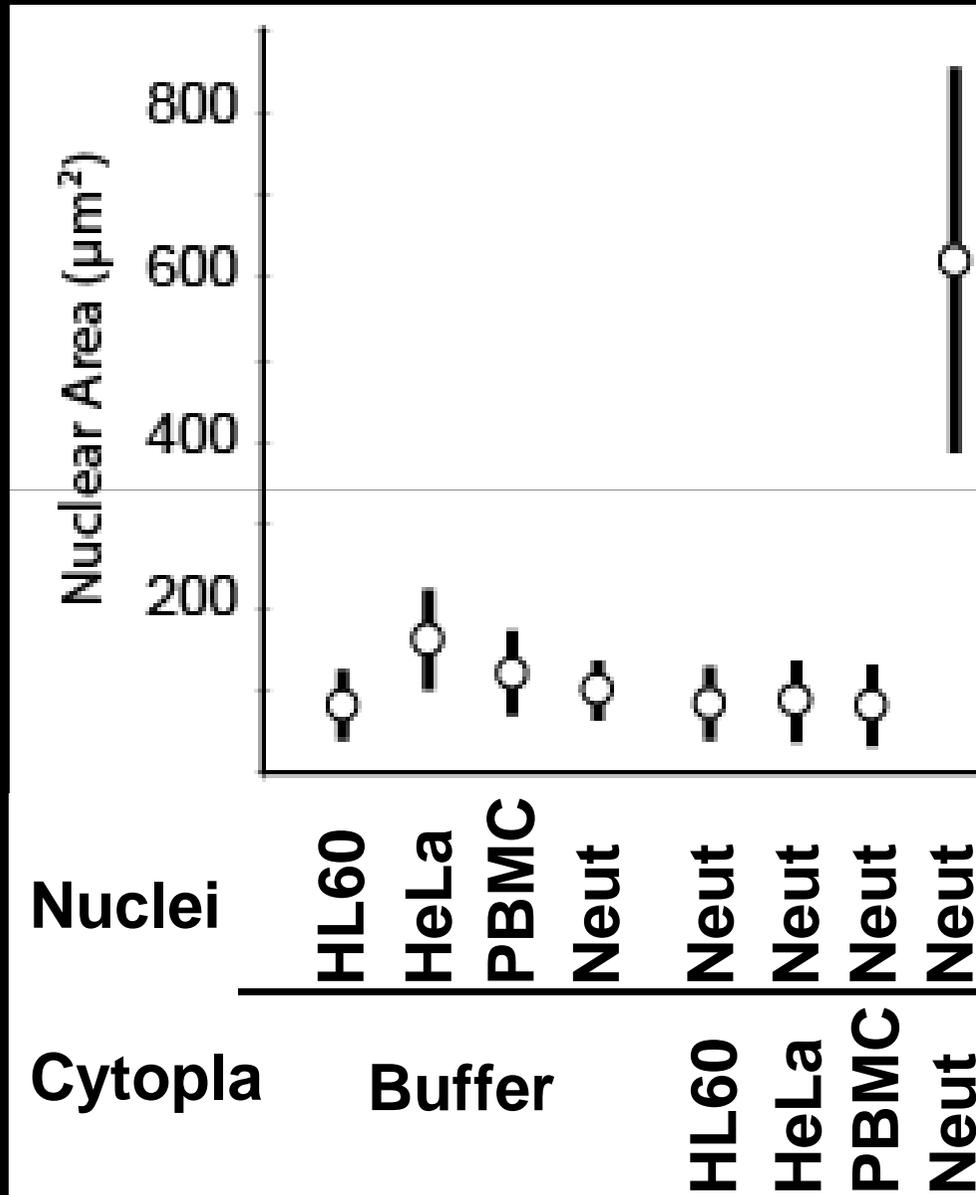
cytoplasm



Le facteur induisant la formation de NETs est spécifique aux neutrophiles

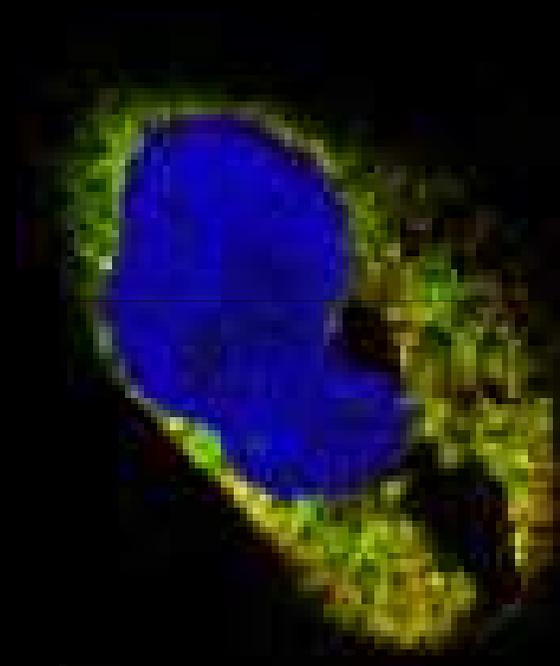


Le facteur induisant la formation de NETs est spécifique aux neutrophiles

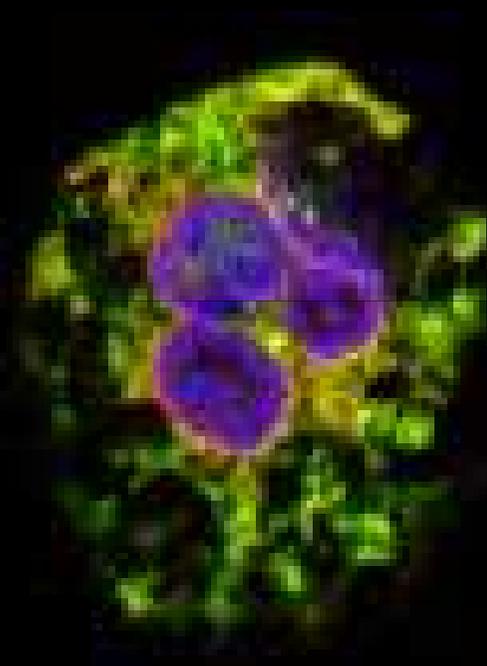


L'élastase passe des granules au noyau

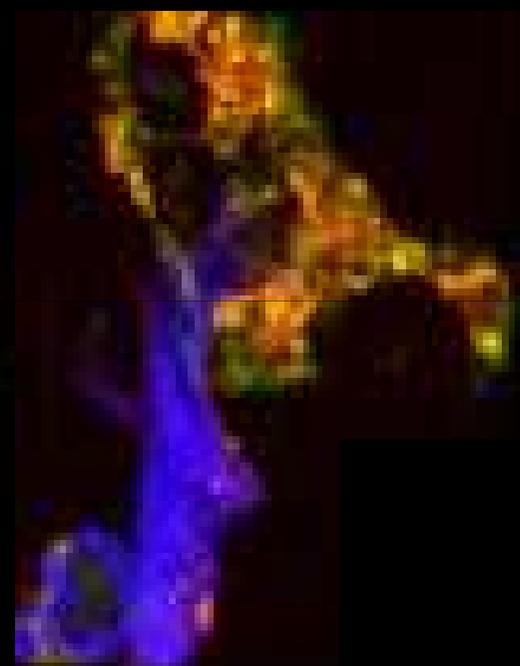
Naif



60 min

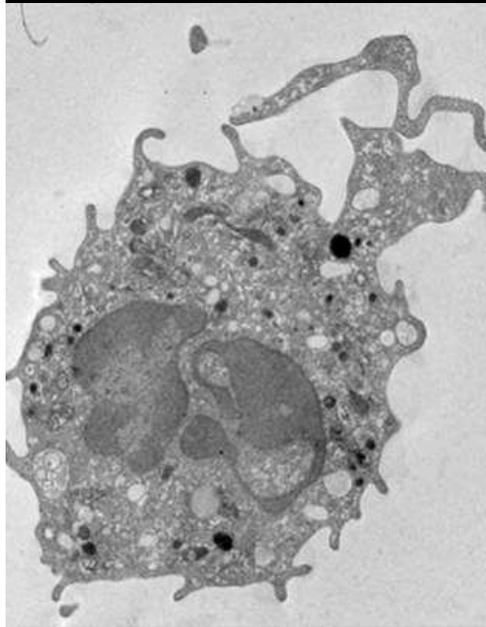
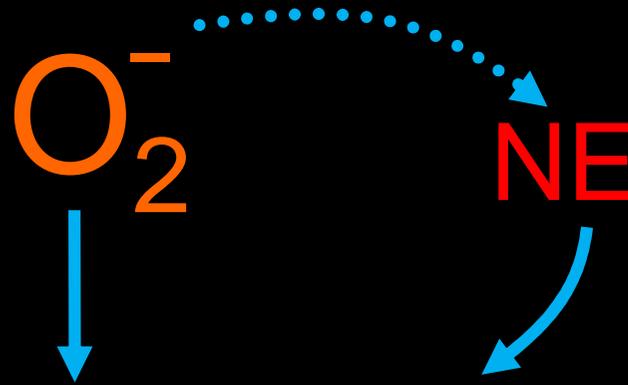


180 min

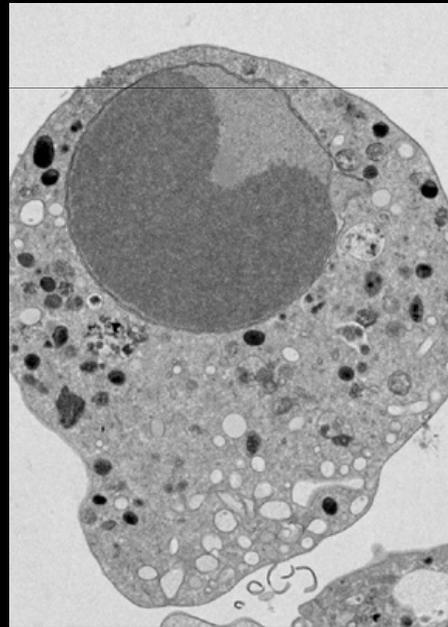


Proteinase 3 Neutrophil Elastase ADN

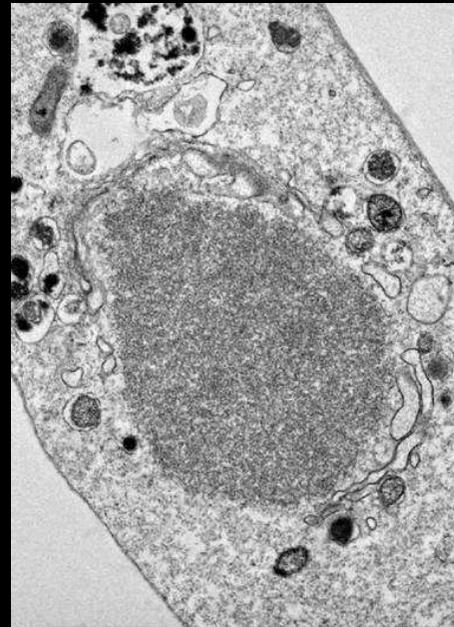
Processus cellulaire de formation des NETs



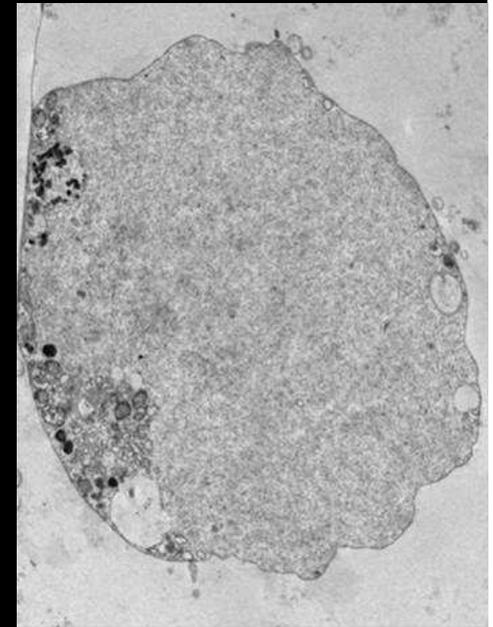
Naif



60 min



120 min

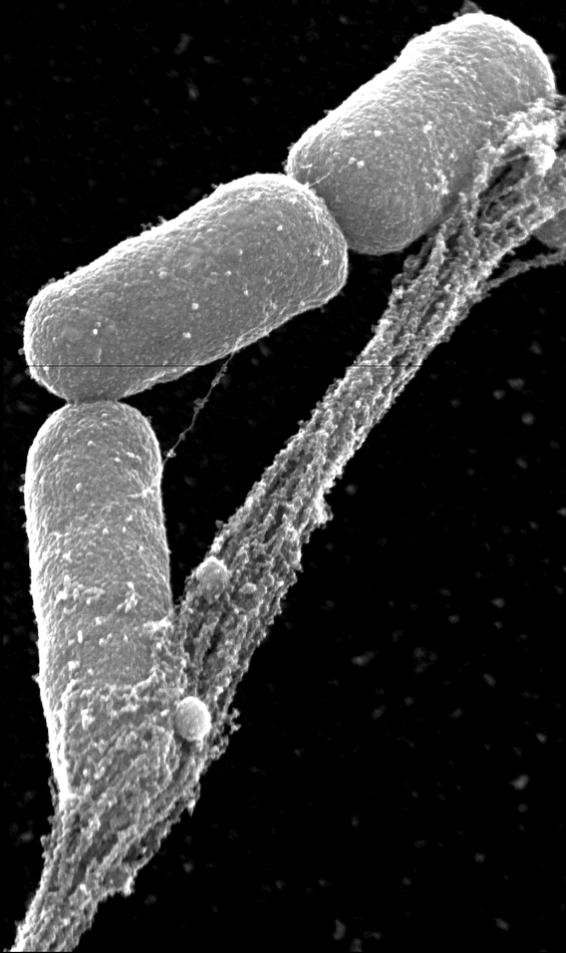
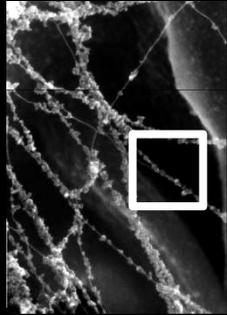
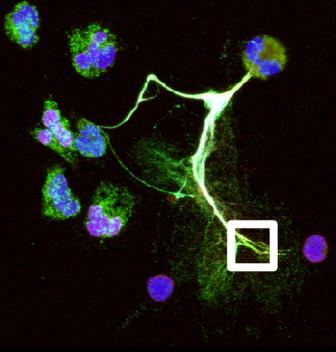


180 min

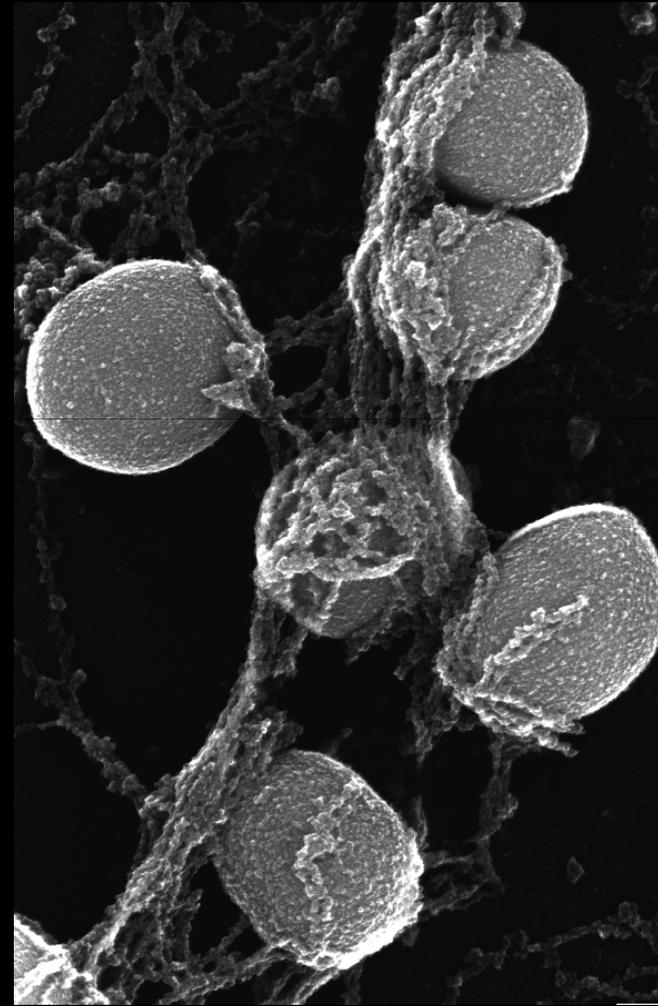
Plan de la présentation

1. Que sont les NETs?
2. Comment les NETs sont-ils produits?
3. **Activité antimicrobienne des NETs.**
4. Les NETs sont-ils relevant dans l'immunité?
5. Le côté noir des NETs: l'autoimmunité

Les NETs lient, désarment et tuent les bactéries

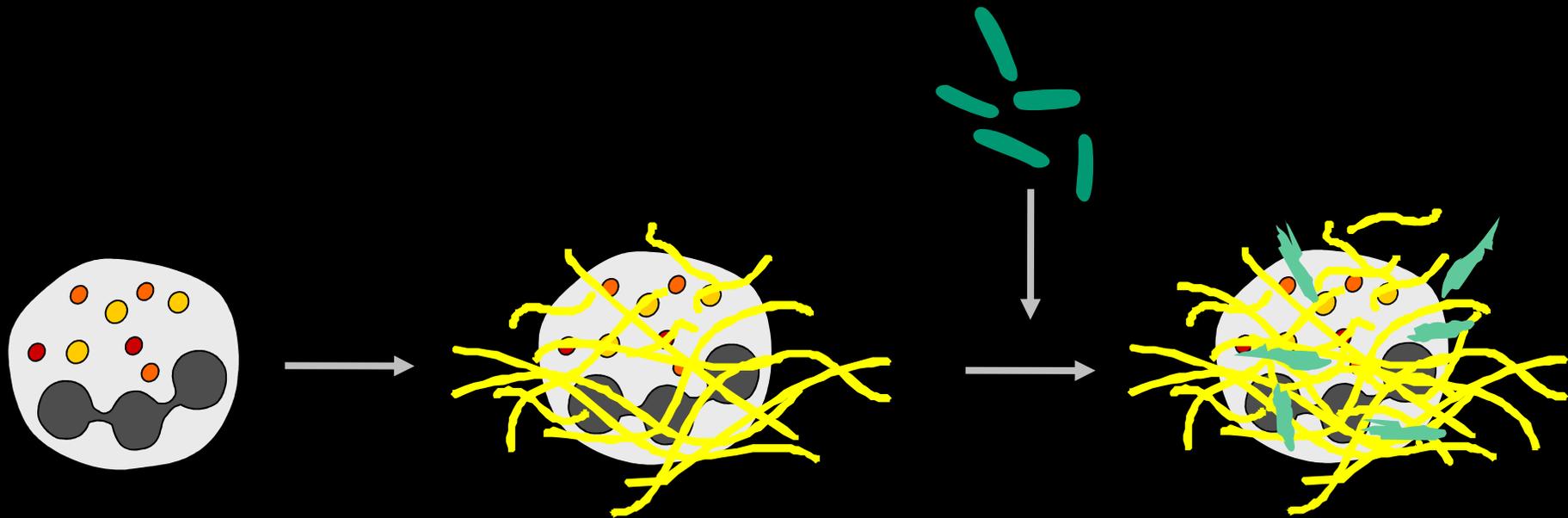


Shigella

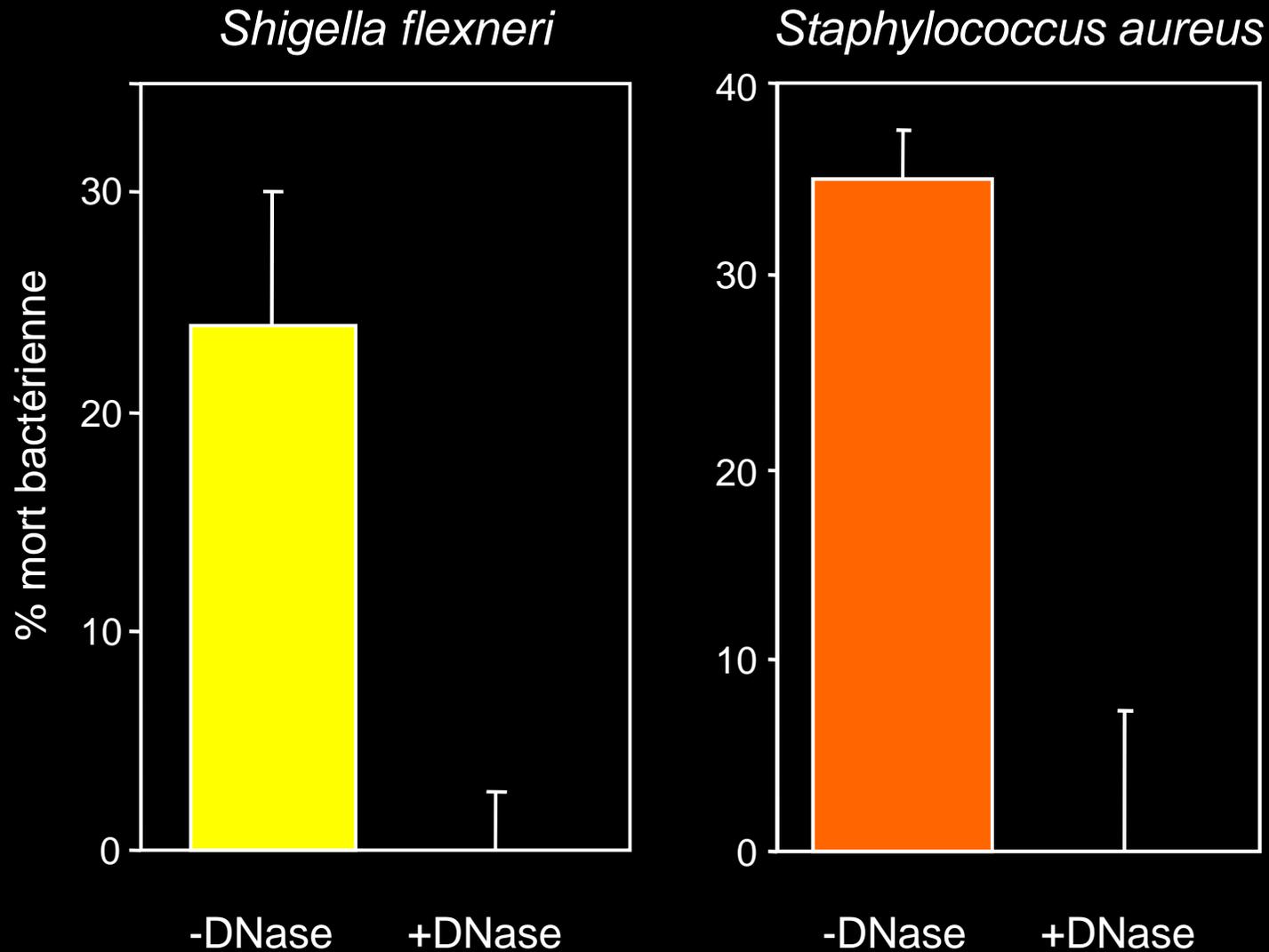


Staphylococcus

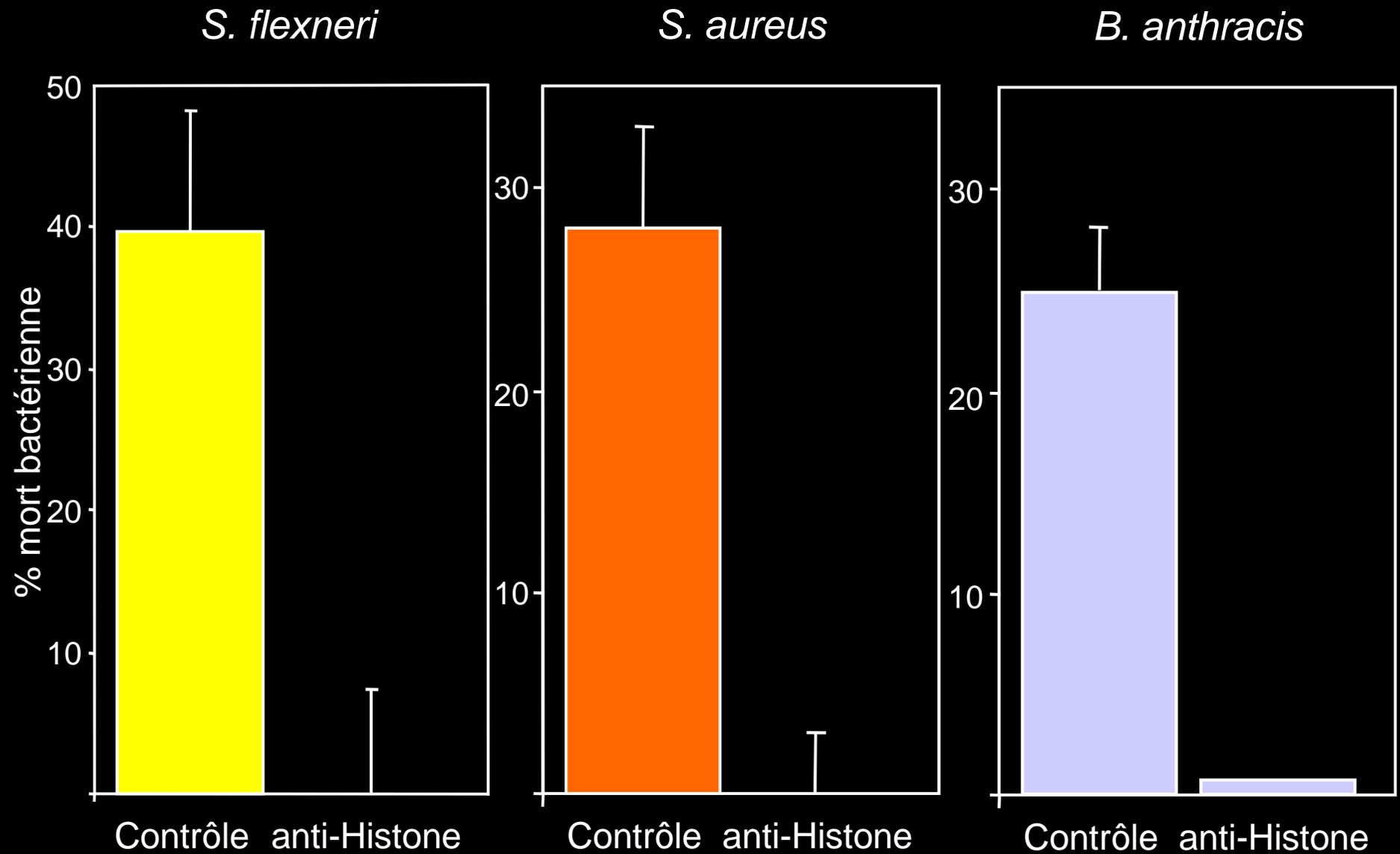
Approche expérimentale : activité antimicrobienne des NETs



L'activité bactéricide extracellulaire est inhibée lorsque les NETs sont démentelés avec une DNase



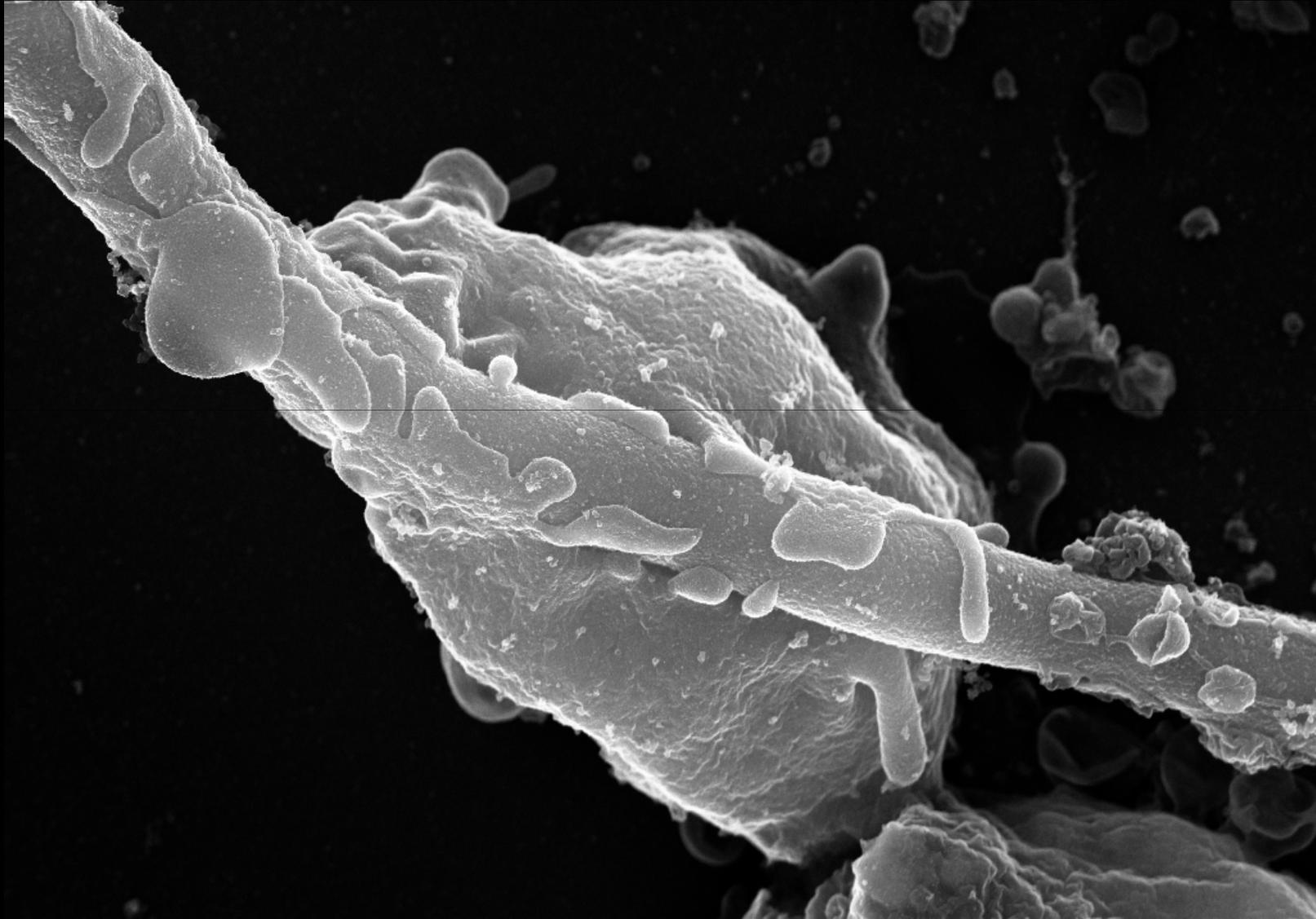
Anti-H2A bloque l'activité bactéricide extracellulaire



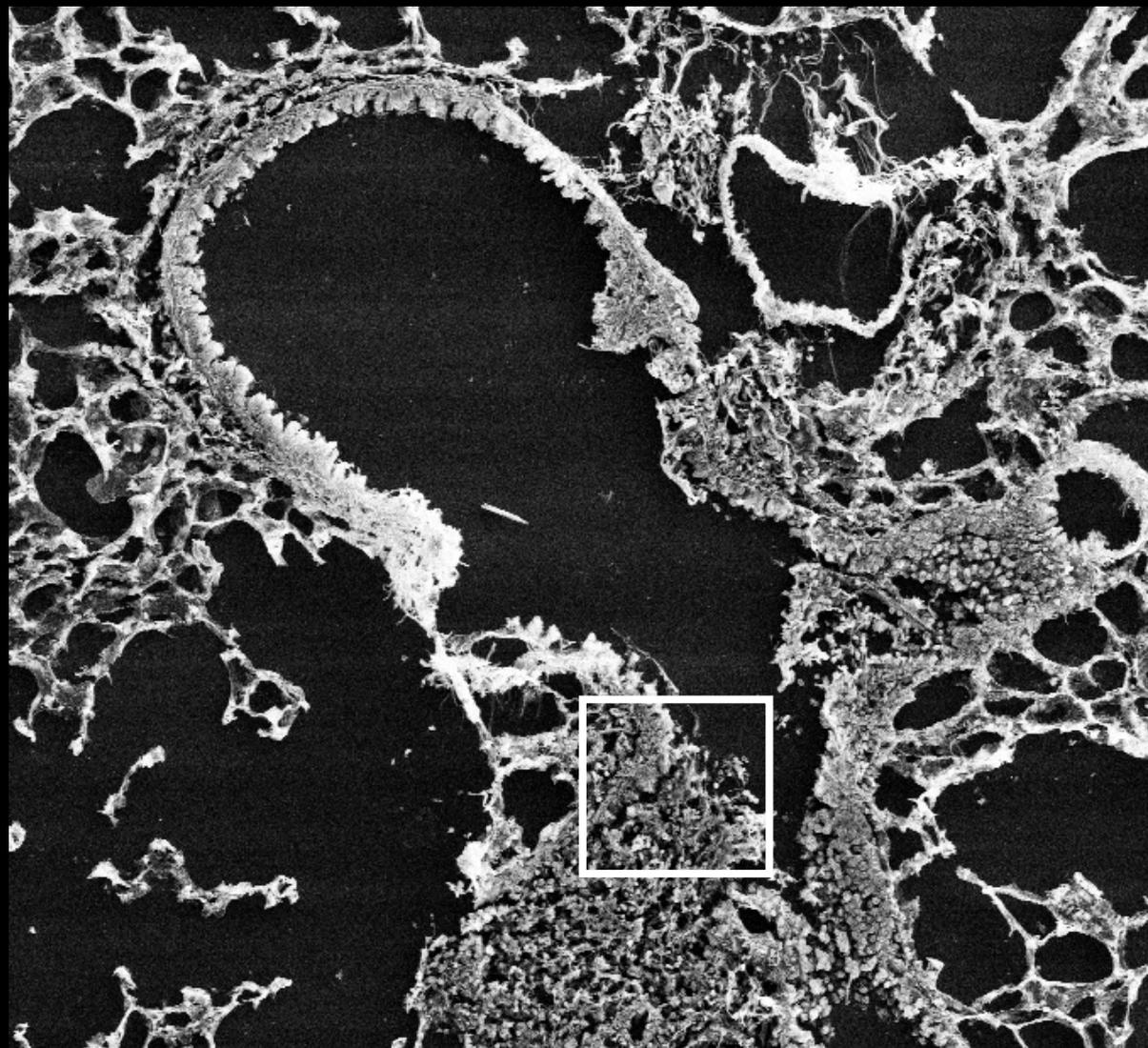
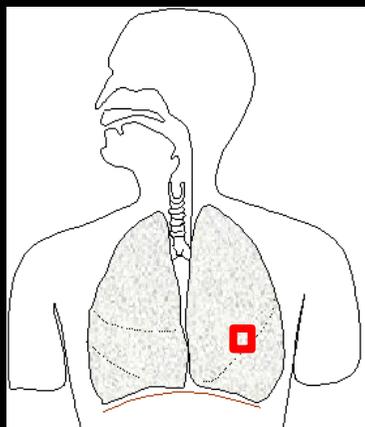
Plan de la présentation

1. Que sont les NETs?
2. Comment les NETs sont-ils produits?
3. Activité antimicrobienne des NETs.
4. Les NETs sont-ils relevant dans l'immunité?
 - 4.1 NETs in vivo
 - 4.2 NETs ciblent des pathogènes
 - 4.3 Une étude de cas: thérapie génique pour les patients CGD.
5. Le côté noir des NETs: l'autoimmunité

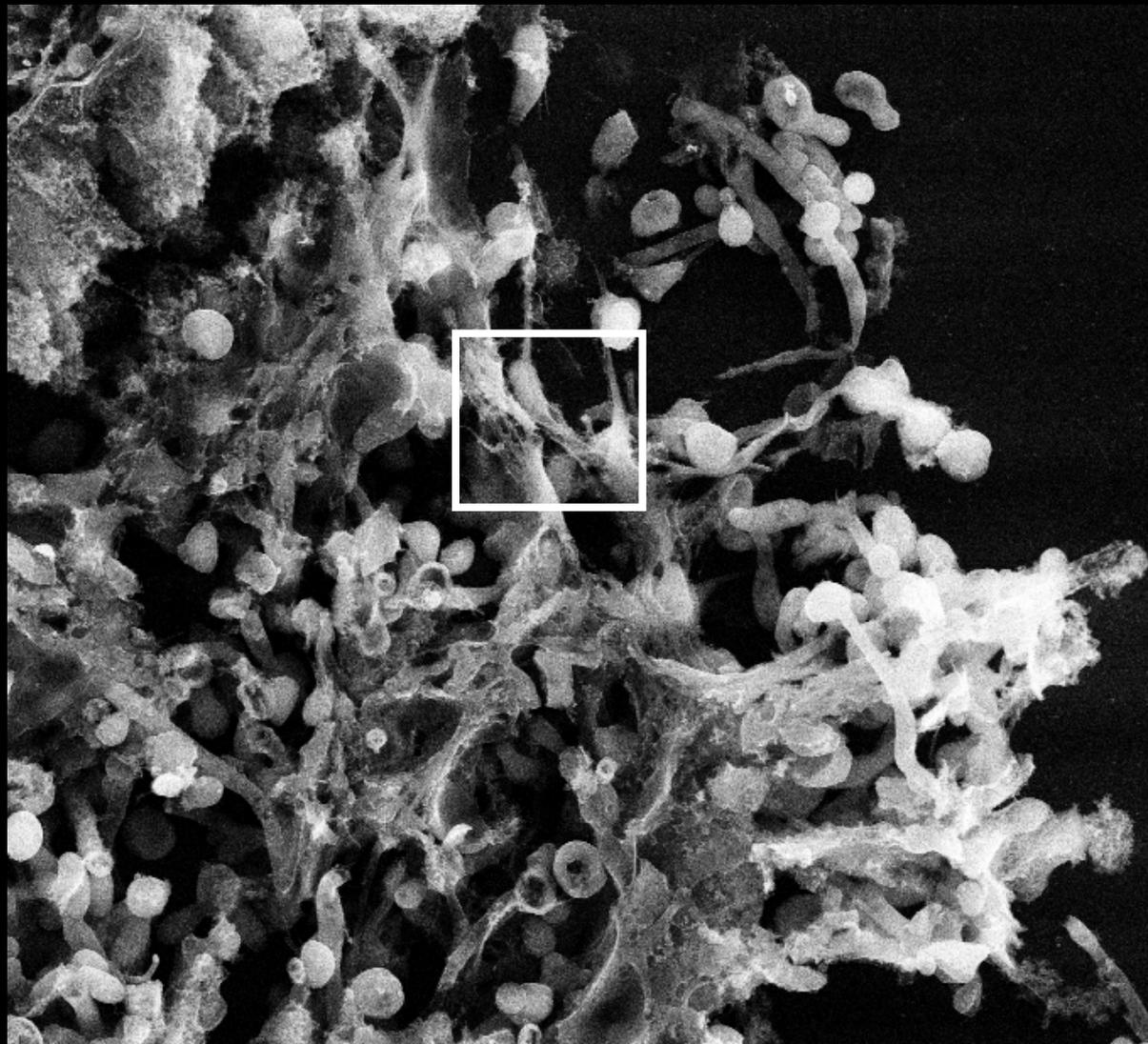
Les neutrophiles ne peuvent pas phagocyter les champignons



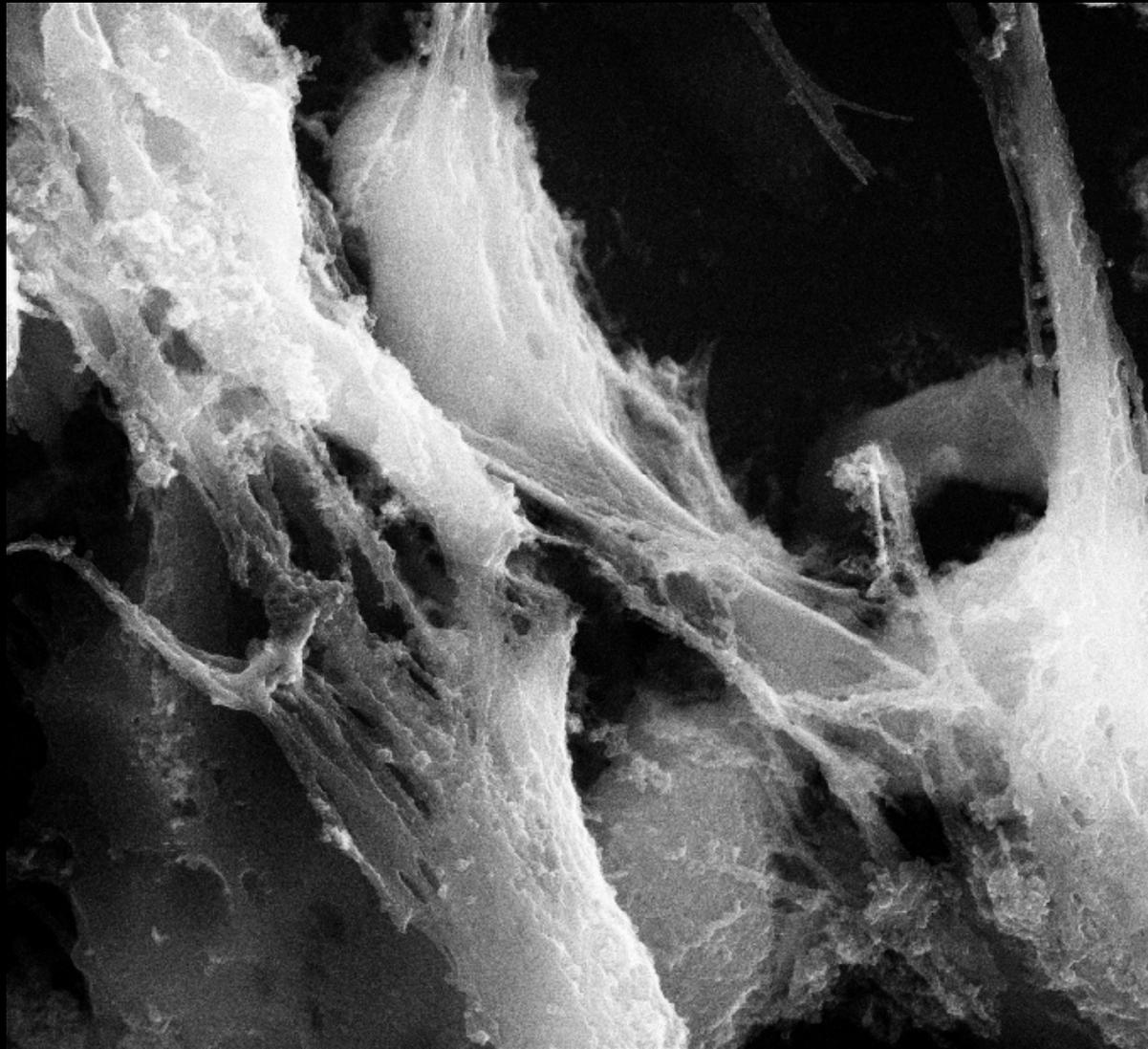
Les NETs et *C. albicans* interagissent lors d'une candidose pulmonaire



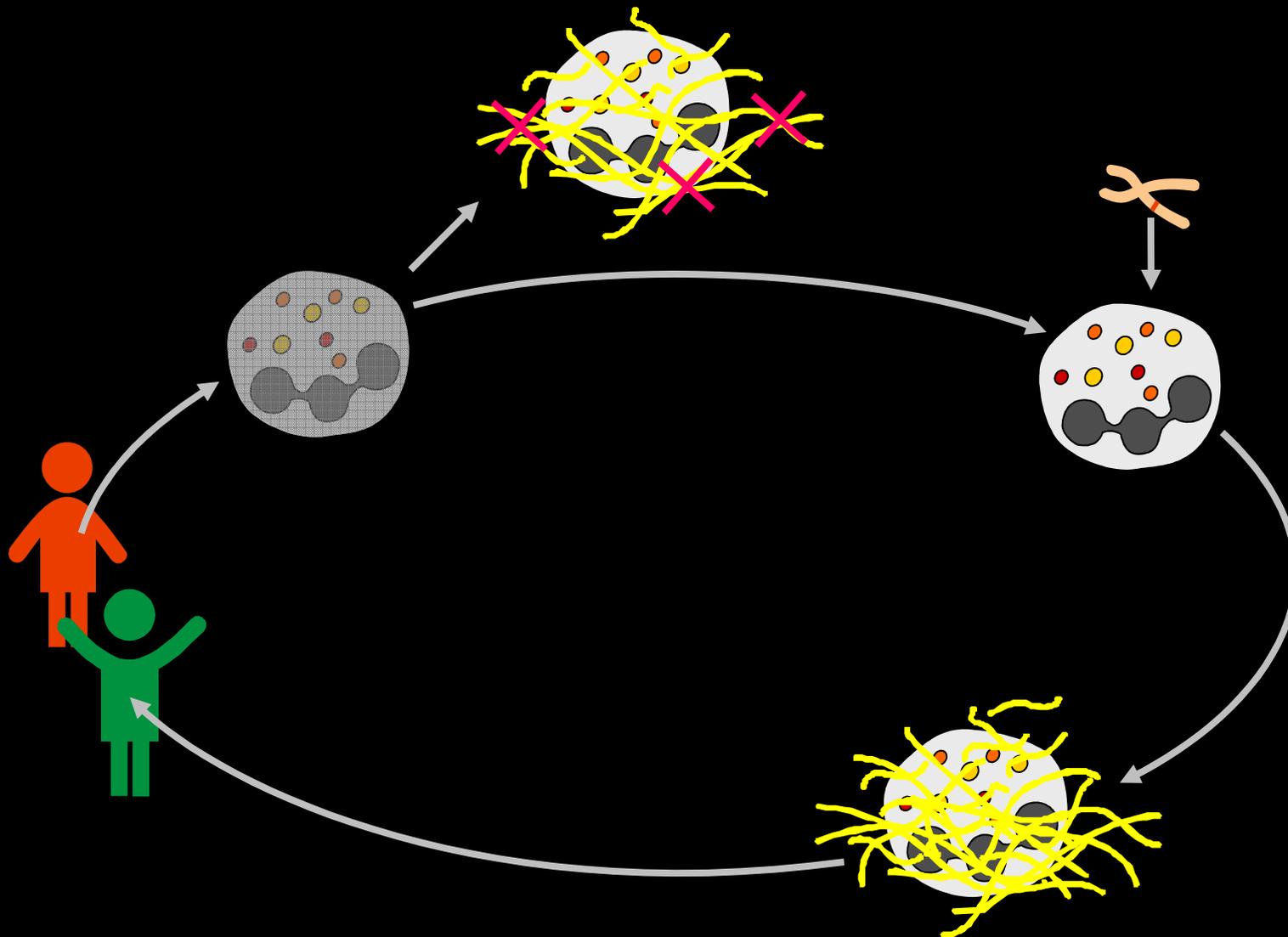
Les NETs et *C. albicans* interagissent lors d'une candidose pulmonaire



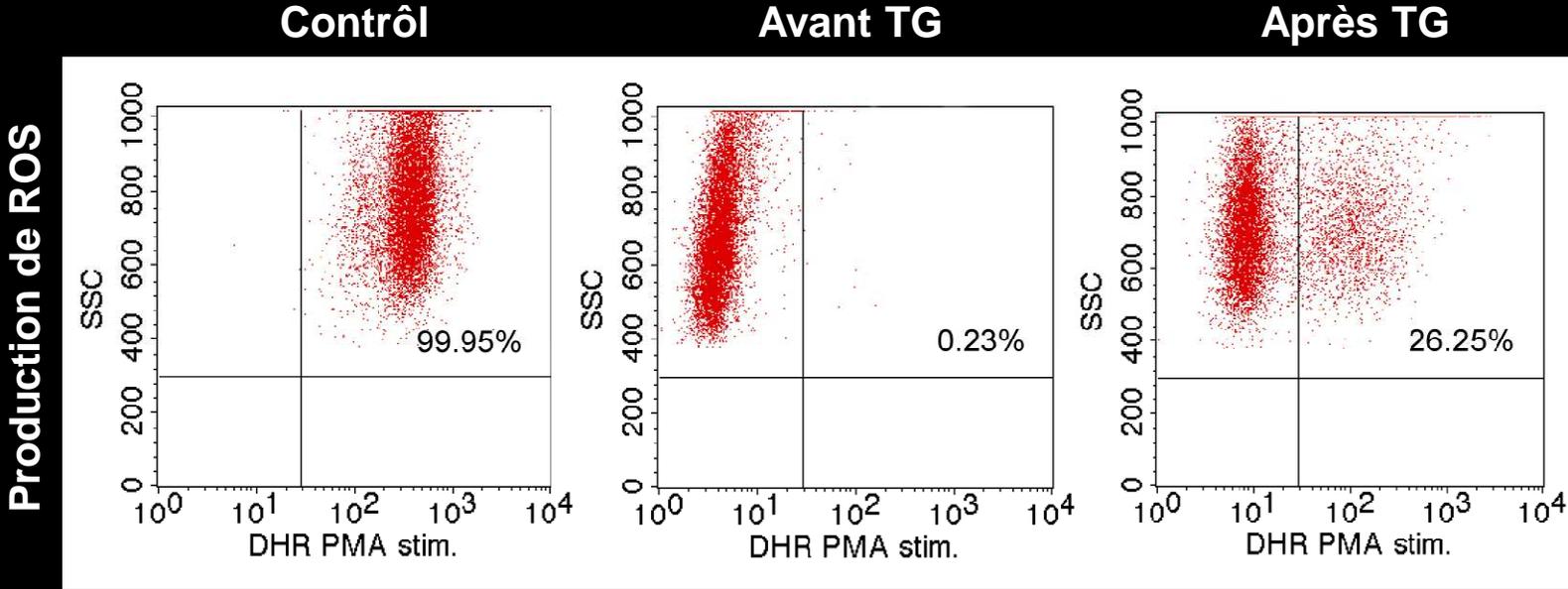
Les NETs et *C. albicans* interagissent lors d'une candidose pulmonaire



Thérapie génique

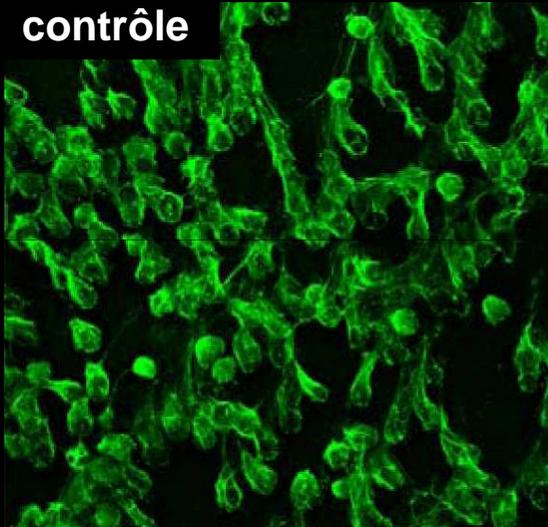


La thérapie génique restaure la production de ROS chez les patients CGD

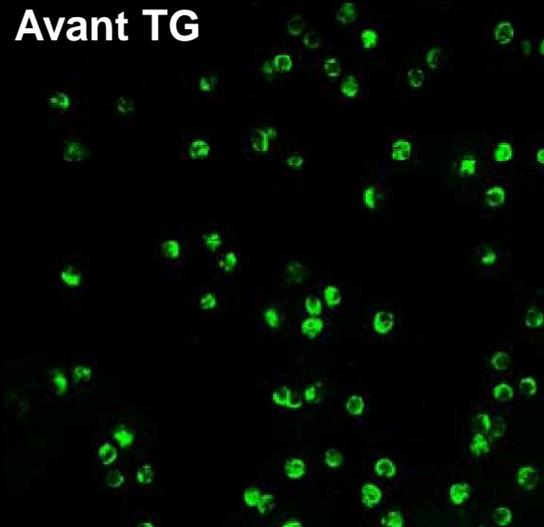


La thérapie génique restaure la formation de NETs

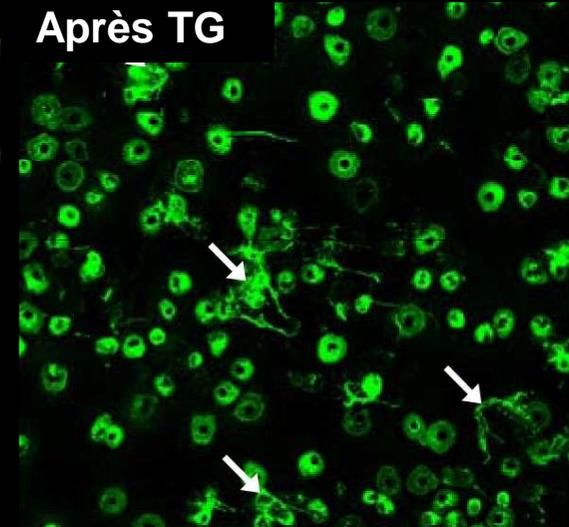
contrôle



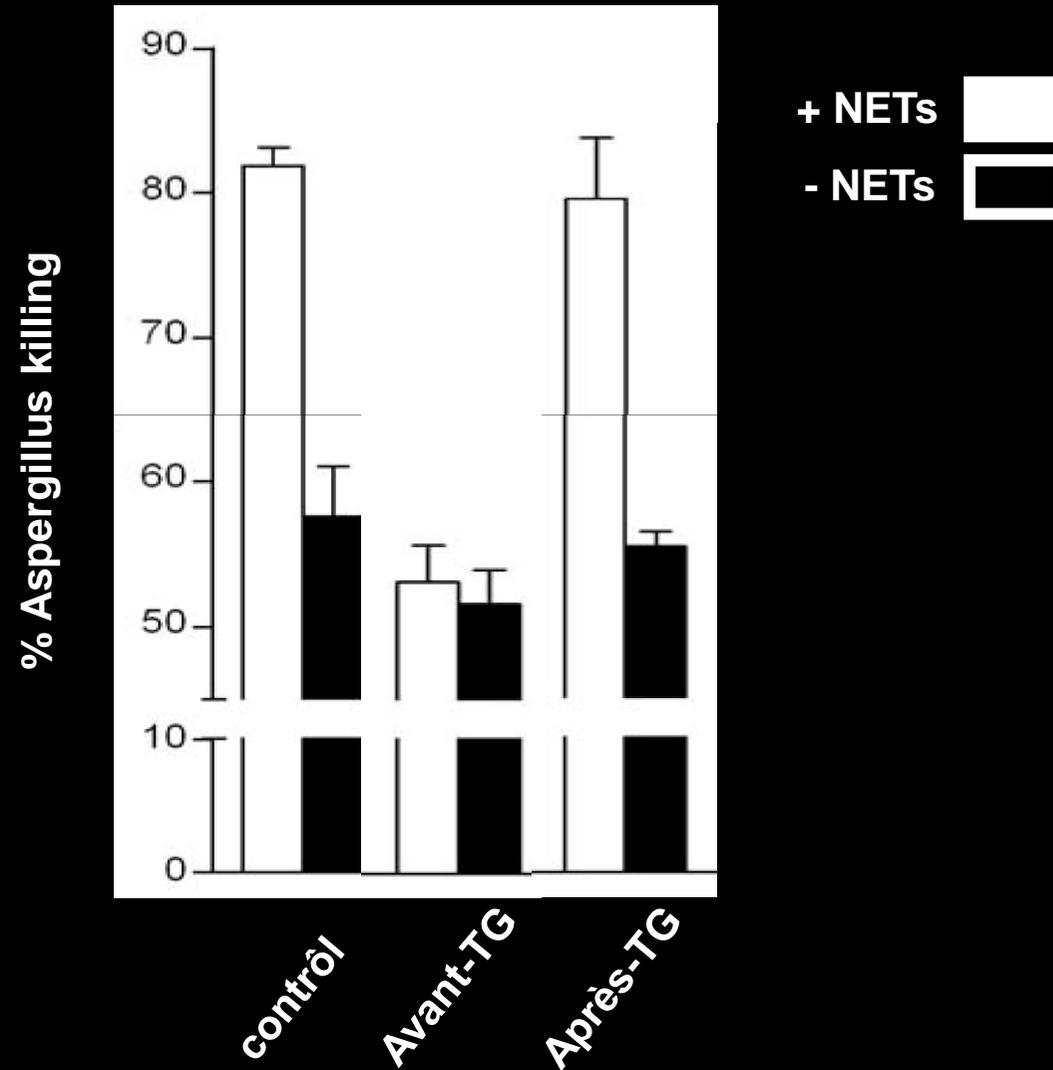
Avant TG



Après TG

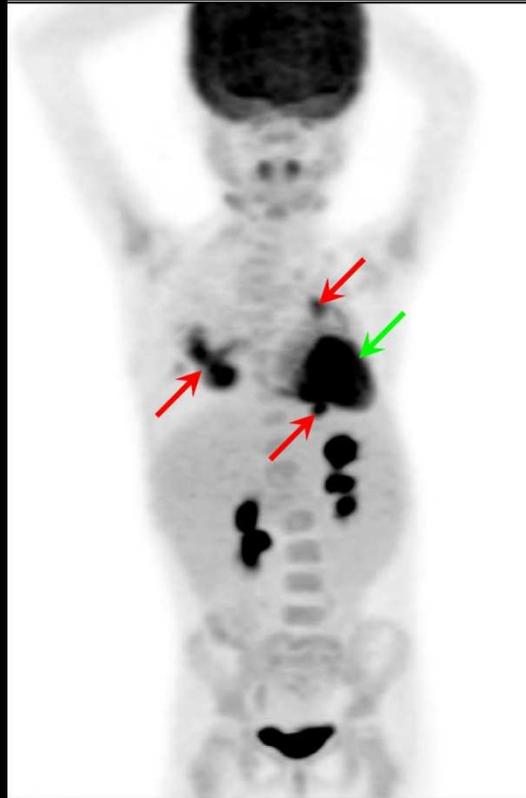


La thérapie génique restaure la capacité de tuer *Aspergillus*



La thérapie génique résoud l'infection à Aspergillus

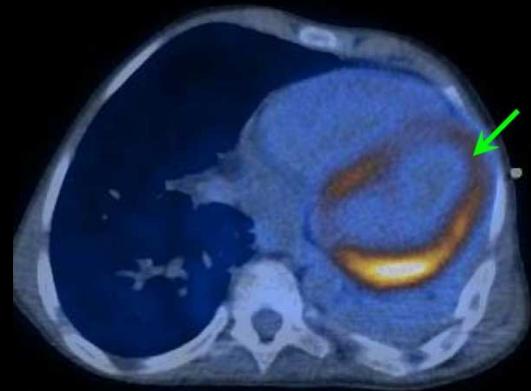
Avant GT



Après GT



Infection →
Coeur →



Plan de la présentation

1. Que sont les NETs?
2. Comment les NETs sont-ils produits?
3. Activité antimicrobienne des NETs.
4. Les NETs sont-ils relevant dans l'immunité?
5. Le côté noir des NETs: l'autoimmunité

Lupus érythémateux systémique

Maladie autoimmune chronique

Femmes : hommes 9:1

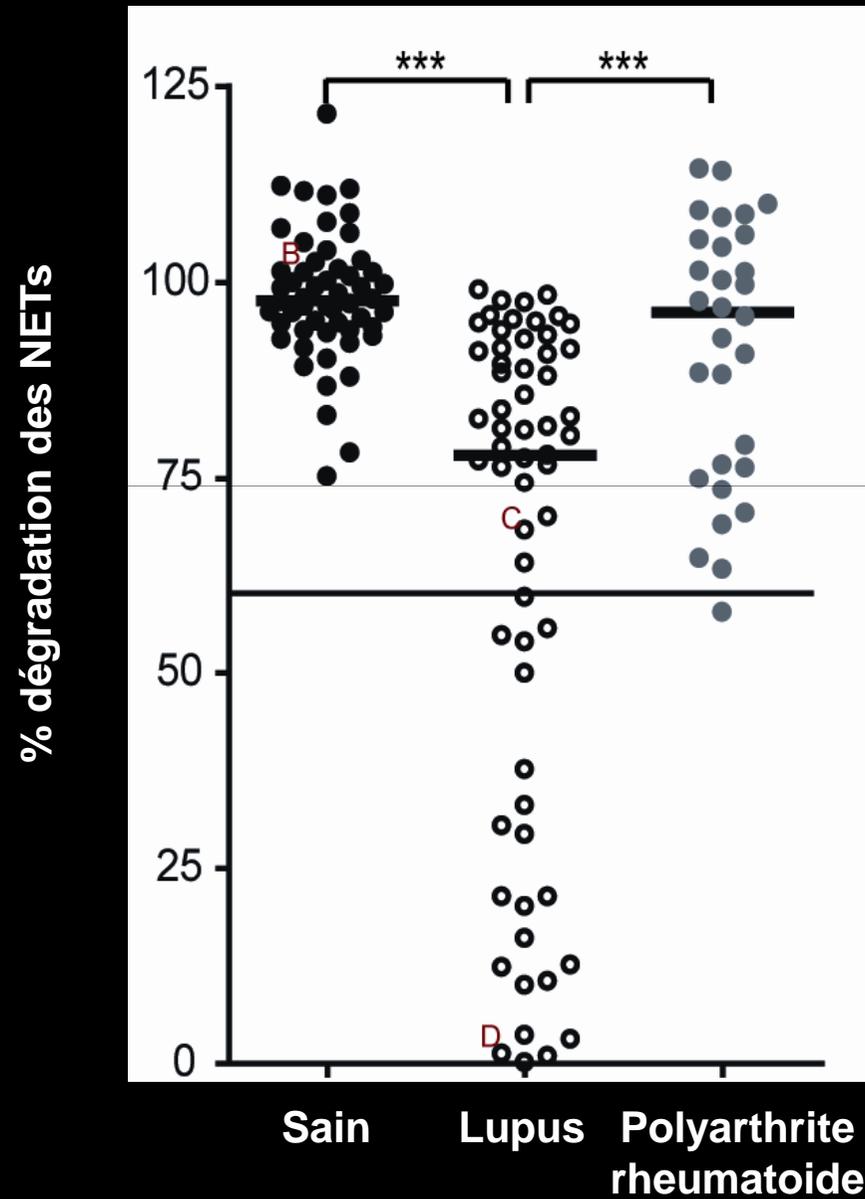
Autoanticorps contre l'ADN, les histones et souvent des composés des neutrophiles

Inflammation de plusieurs organes, les néphrites sont des complications fréquentes

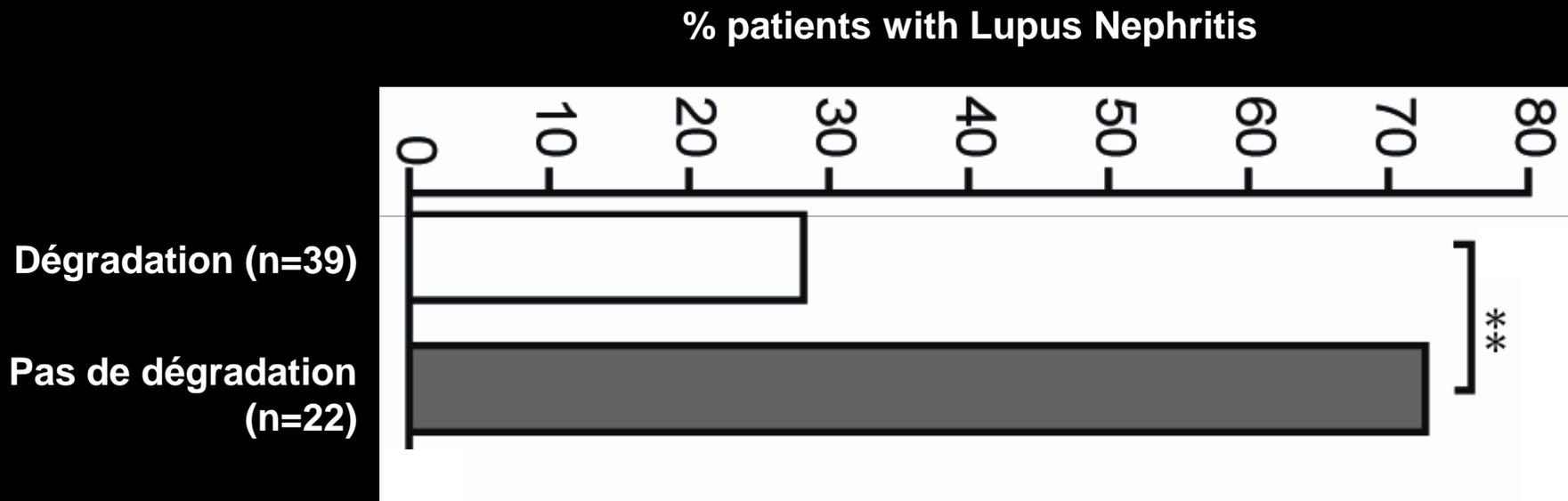
Des infections peuvent entraîner une poussée de la maladie et sont les causes majeures de la mortalité chez ces patients

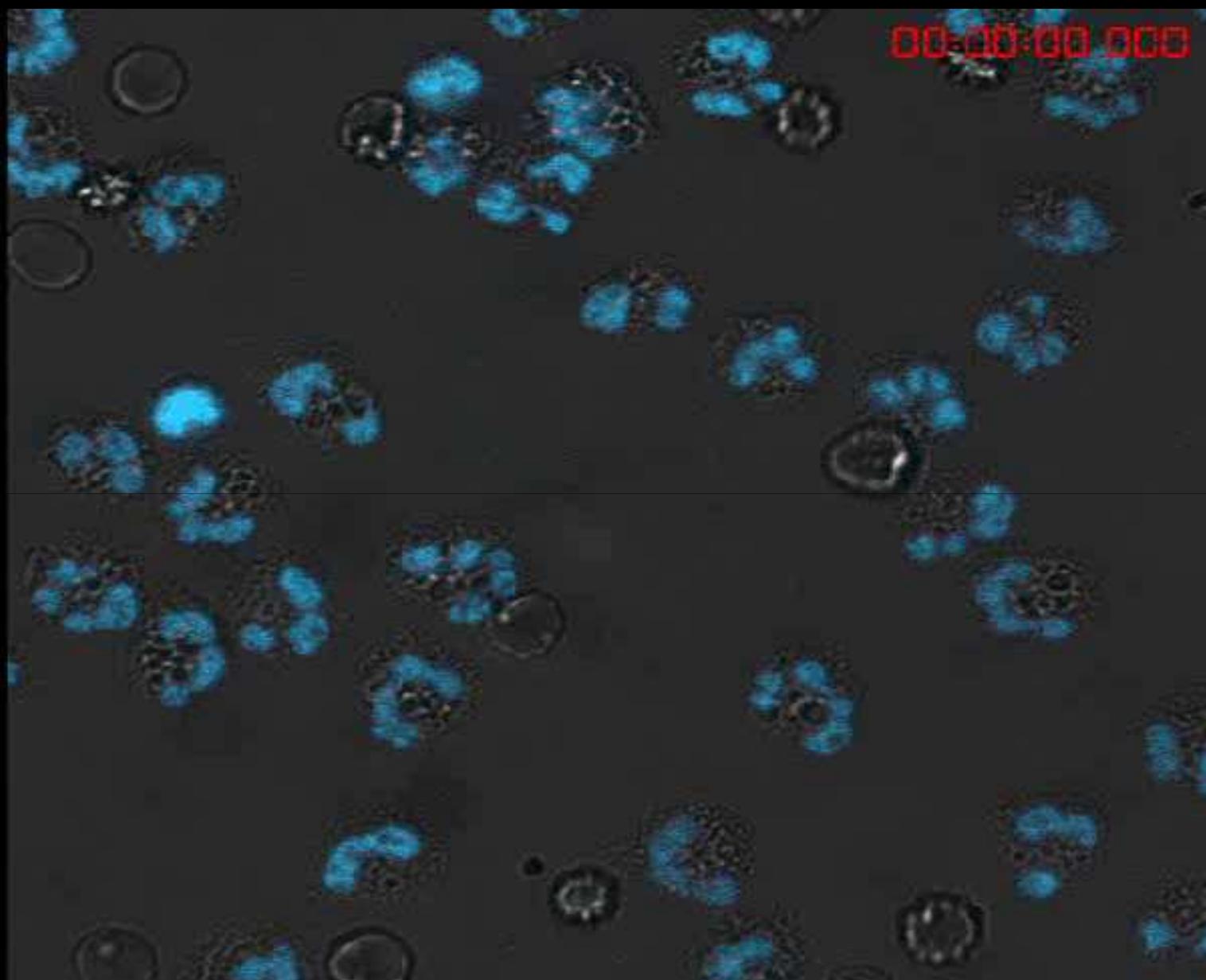
Des mutations dans la DNase1 ont été associées au lupus

Un défaut de dégradation des NETs est associé au lupus



Corrélation entre la persistance des NETs et l'occurrence de néphrite lupique





Charite, Berlin

Ilka Schultze and Volker Wahn

Kinderspital, Zürich

Matteo Bianchi, Reinhard A. Seger and Janine Reichenbach

University Hospital, Erlangen

Barbara Fürnrohr, Kerstin Amann and Reinhard Voll

Max Planck Institute for Infection Biology

Microscopy Core Facility

Volker Brinkmann

Department of Cellular Microbiology

Abdul Hakkim, Constantin Urban, Tobias Fuchs

Venizelos Papayannopoulos, Kathy Metzler