

## COMMENT LE NEZ RÉAGIT AU VIRUS SRAS-COV-2, CELLULE PAR CELLULE

Faith Taliaferro <sup>1,2,3</sup>, Jaclyn M. Long <sup>1,2,3,4</sup> et José Ordovás-Montañés <sup>1,2,3,5,6\*</sup>

<sup>1</sup>Division de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital pour enfants de Boston, Boston, MA, États Unis

<sup>2</sup>Broad Institute du Massachusetts Institute of Technology (MIT) et de Harvard, Cambridge, MA, États Unis

<sup>3</sup>Institut Ragon de l'Hôpital Général du Massachusetts (MGH), Massachusetts Institute of Technology (MIT) and Harvard, Cambridge, MA, États Unis

<sup>4</sup>Département d'Immunologie, Faculté de Médecine de Harvard, Boston, MA, États Unis

<sup>5</sup>Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine de Harvard, Boston, MA, États Unis

<sup>6</sup>Institut des Cellules souches de Harvard, Cambridge, MA, États Unis

Lorsque des personnes sont infectées par le virus SRAS-CoV-2, qui est responsable de la COVID-19, pourquoi certaines sont peu malades alors que d'autres sont gravement malades ? Nous savons que le virus pénètre dans notre corps par le nez et la bouche, mais nous ne comprenons pas complètement comment les cellules de notre nez réagissent à cette infection et pourquoi certaines personnes sont plus malades que d'autres. Pour répondre à ces questions, nous avons étudié la réponse immunitaire, c'est à dire la manière dont notre organisme combat les infections par des agents pathogènes comme les bactéries et les virus, à partir de cellules prélevées dans le nez de personnes saines et de personnes atteintes de COVID-19. Chez les personnes atteintes de COVID-19 et gravement malades, nous avons constaté que les cellules nasales ont une réponse immunitaire contre le virus plus faible que celles de personnes ayant une COVID-19 modérée, malgré des niveaux de virus similaires. Comprendre

comment les cellules nasales interagissent avec le virus et comment leur réponse à l'infection est liée à la gravité de la maladie peut nous aider à mieux identifier et prévenir les effets néfastes de l'infection virale.

Es-tu déjà tombé malade en même temps qu'un ami, avec le nez qui coule, de la toux et des frissons, après avoir attrapé le même rhume à l'école ? Un rhume est une infection virale, qui peut être due à toutes sortes de virus, dont les coronavirus. Même si ton ami et toi avez attrapé le même virus, tu peux être malade pendant toute une semaine alors que lui se sent déjà beaucoup mieux après quelques jours. Cette différence de réponse entre individus a été observée pour plusieurs virus respiratoires dont le coronavirus SRAS-CoV-2 responsable de la COVID-19 [1, 2]. D'où vient cette différence ? Est-ce que ce sont les premières cellules infectées par le virus, les cellules nasales, qui répondent différemment à l'infection ? Nous avons prélevé et étudié des cellules nasales de personnes saines et de personnes atteintes de COVID-19 modérée ou grave pour tenter de comprendre la différence de réponse à l'infection entre les personnes et de déterminer si ces réponses influencent la gravité de la maladie.

### EXAMINER LE NEZ CELLULE PAR CELLULE

Pour étudier la réponse immunitaire des cellules nasales infectées par le virus SRAS-CoV-2, nous avons utilisé une technique appelée **séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNA-seq)** pour, en anglais, « single-cell RNA sequencing ») (Figure 1). C'est un terme bien compliqué, mais sache que cette technique nous permet tout simplement de prélever des cellules nasales et de les analyser une par une [3]. Imagine, par exemple, une salade de fruits avec des pommes, des grenades et des grains de raisin. On peut compter combien de morceaux de chaque fruit il y a dans la salade, déterminer si ces fruits ont des pépins ou non, comparer leur goût. Le scRNA-seq nous permet de faire quelque chose d'un peu similaire : il nous permet de décrire les similarités et les différences entre les cellules d'un mélange, en mesurant ce que chacune d'elles fait à un moment donné. Plus précisément, il permet d'identifier et de quantifier les molécules d'**ARN messager (ARNm)** de chaque cellule, ce qui nous renseigne sur son activité.

Pour bien comprendre, prenons un peu de recul. Chaque cellule humaine a un noyau qui contient son **ADN**, le support de l'information génétique transmis de génération en génération. L'information génétique dans l'ADN est organisée en petites unités appelées **gènes** qui indiquent à chaque cellule ce qu'elle doit faire : devenir une cellule cardiaque ou une cellule pulmonaire, déterminer si les yeux sont bleus ou bruns etc. L'information portée par chaque gène est transmise à la cellule comme un message, sous la forme d'une molécule appelée ARN messager (ARNm). Quand une cellule fabrique l'ARNm correspondant à un gène donné, on dit qu'elle exprime ce

**SÉQUENÇAGE D'ARN SUR CELLULE UNIQUE (scRNA-seq).** Technologie qui permet de séquencer les molécules d'ARN d'une cellule isolée et de les quantifier. Elle est utilisée pour étudier l'expression des gènes, cellule par cellule.

**ARN MESSAGER (ARNm).** Il y a plusieurs sortes d'ARN dans les cellules. Les ARN messagers transmettent l'information portée par l'ADN à la machinerie cellulaire qui fabrique les protéines.

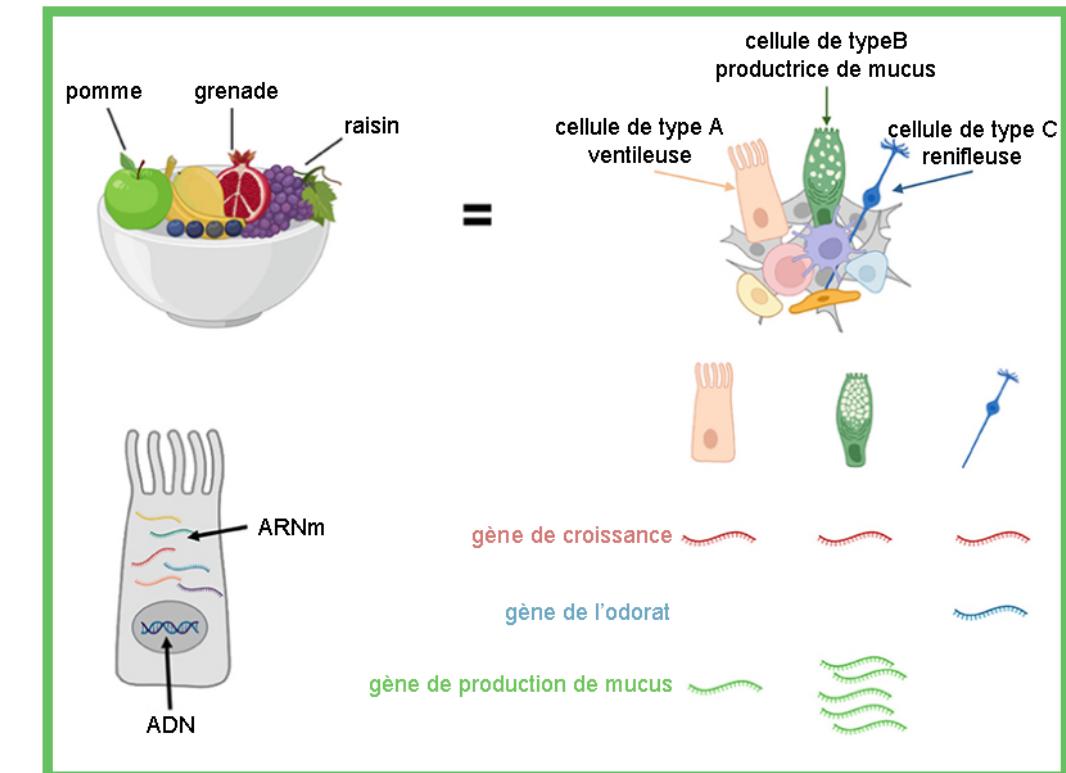
**ADN.** Support de l'information génétique des cellules (ce qui est transmis de génération en génération). À partir des informations contenues dans l'ADN, les cellules fabriquent leurs protéines et assurent leurs activités.

**GÈNE.** Partie du matériel génétique portant l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine ou d'un ARN. Les protéines sont des molécules qui assurent de nombreuses fonctions des cellules.

## EXPRESSION DE GÈNE / EXPRESSION GÉNÉTIQUE.

Processus par lequel l'information d'un gène est exprimée par une cellule, sous la forme d'ARN ou de protéines qui remplissent des fonctions bien définies dans la cellule.

gène. Ainsi, la nature et la quantité des différents ARNm dans une cellule indiquent ce que fait la cellule à un moment donné. La technique de séquençage que nous utilisons nous permet d'identifier les ARNm présents dans la cellule à un moment donné, de déterminer à quels gènes ils correspondent et de les quantifier. Faire cette analyse séparément pour chaque cellule d'un tissu nous permet de déterminer quelles cellules sont présentes dans ce tissu, ce qu'elles y font et si elles sont en bonne ou en mauvaise santé. Cette technologie puissante nous a permis d'étudier l'**expression génétique** des cellules nasales chez les personnes saines et chez celles atteintes de COVID-19.

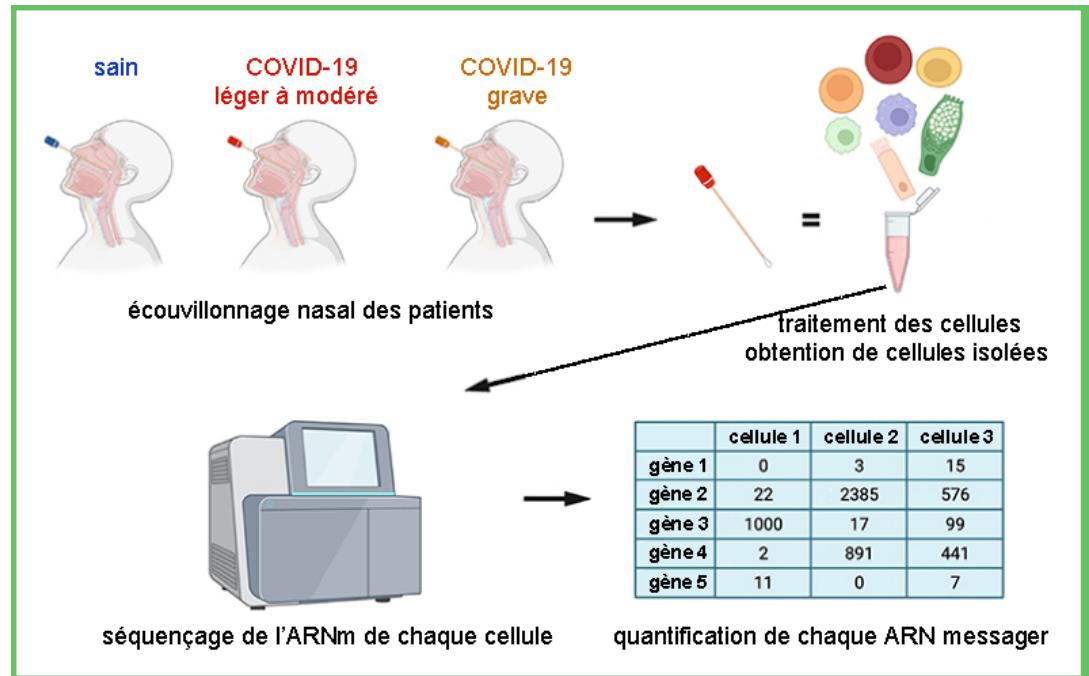


**Figure 1.** Le séquençage de l'ARN sur cellule unique permet d'étudier l'expression des gènes cellule par cellule au sein d'un tissu ou d'un mélange de cellules. La quantification des ARNm dans chaque cellule permet d'identifier les types de cellules présentes et leur activité. La technologie scRNA-seq est similaire à l'analyse d'une salade de fruits en étudiant les morceaux de fruits un par un.

Nous avons prélevé par écouvillonnage les cellules nasales de près de cinquante personnes qui se sont rendues à l'hôpital (**Figure 2**). Les prélèvements ont été classés selon que les patients étaient ou non atteints de COVID-19 et, s'ils l'étaient, selon la gravité de leur maladie. Nous avons isolé les cellules de ces prélèvements et réalisé le scRNA-seq de chaque cellule, ce qui nous a permis d'identifier les gènes qu'elles sont en train d'exprimer et aussi le niveau de cette expression en mesurant la quantité de chaque ARNm. Nous avons pu ainsi déterminer comment les cellules nasales répondent à l'infection par le virus SRAS-CoV-2, ce qu'on appelle leur

**RÉPONSE IMMUNITAIRE.** Réaction de l'organisme consistant à reconnaître et à combattre les agents pathogènes comme par exemple les virus, les bactéries et les substances étrangères.

**réponse immunitaire.** Mais c'est quoi précisément une réponse immunitaire ?



**Figure 2.** Étude de la réponse des cellules infectées par le virus SRAS-CoV-2. Les cellules nasales de personnes infectées ou non par le virus SRAS-CoV-2 sont prélevées par écouvillonnage, puis isolées. L'expression des gènes de chaque cellule isolée a été alors analysée en utilisant une machine appelée séquenceur, qui permet d'identifier chaque ARN messager exprimé par la cellule et de le quantifier.

### QU'EST-CE QU'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE ?

La réponse immunitaire est une réaction d'un ensemble de cellules et d'organes de ton organisme, regroupés sous le nom de système immunitaire, visant à te protéger lorsque tu es exposé à des organismes potentiellement dangereux, comme des bactéries et des virus. Le système immunitaire reconnaît des signaux de danger, sous la forme de substances, appelées antigènes, exposées à la surface de ces agents pathogènes. Tu sais probablement que la réponse immunitaire qui se met en place quand tu es vacciné, contre la grippe par exemple, prépare ton système immunitaire à reconnaître et attaquer le virus contre lequel tu es vacciné, de façon à l'éliminer avant même que tu sois malade.

Une des premières étapes de la réaction des cellules infectées par un virus est de libérer une substance appelée **interféron**, qui agit sur d'autres cellules comme un signal de combattre et éliminer le virus : l'interféron s'appelle ainsi car il interfère avec la capacité de multiplication du virus. En réponse à l'interféron, certaines cellules du système immunitaire expriment des gènes particuliers dont certains sont appelés **gènes antiviraux** liés à l'interféron car leur expression est induite par l'interféron et aide à stopper la multiplication du virus et à renforcer la réponse immunitaire.

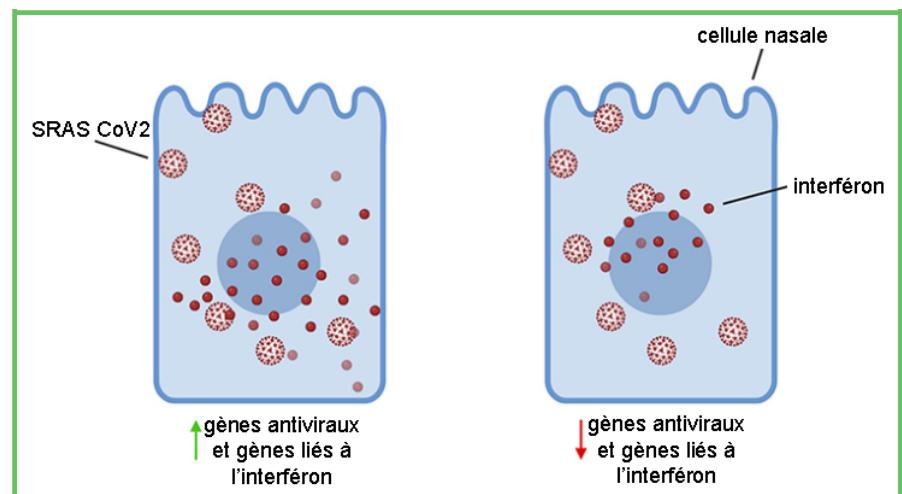
**INTERFÉRON.** Substance fabriquée par le système immunitaire qui aide à défendre l'organisme contre les virus en arrêtant leur propagation, et en signalant à d'autres cellules de faire de même.

**GÈNES ANTIVIRAUX.** Gènes dont l'expression contribue à limiter la multiplication et la propagation des virus dans l'organisme.

Dans notre travail, nous avons exploré la réponse immunitaire des cellules nasales de personnes saines et de personnes atteintes de COVID-19 pour déterminer s'il y avait ou non des différences liées à l'infection par le virus SRAS-CoV-2 et à la gravité de cette infection.

### ÉTUDE DE LA RÉPONSE CELLULAIRE À L'INFECTION

En comparant les résultats de scRNA-seq obtenus pour les cellules nasales de personnes saines et de personnes atteintes de COVID-19, nous avons observé que tous les patients atteints présentent des niveaux d'expression de l'interféron et de gènes liés à l'interféron plus élevés que des personnes non infectées. Cela montre que les cellules infectées essaient de combattre l'infection virale. De façon surprenante, chez les patients ayant une forme grave de COVID-19, les niveaux d'expression de ces gènes étaient *plus faibles* que chez les patients ayant une forme modérée de COVID-19, et même, parfois, à peine plus élevés que chez des personnes saines. La gravité de la maladie chez certaines personnes pourrait donc s'expliquer par la difficulté de leurs cellules nasales à répondre efficacement à l'infection par le virus. Mais, qu'en penses-tu ? Est-ce qu'il n'y aurait pas une autre explication ? Par exemple, les personnes gravement malades devaient peut-être faire face à beaucoup plus de virus que celles légèrement malades.



**Figure 3.** Comparaison des niveaux d'expression des gènes de réponse au virus SRAS-CoV-2 selon la gravité de la maladie. Malgré des quantités similaires de virus, les patients modérément malades (à gauche) ont une forte expression des gènes liés à l'interféron, en particulier les gènes anti-viraux ; les personnes gravement malades (à droite), au contraire, ont une expression beaucoup plus faible de ces gènes.

Le SRAS-CoV-2 fait partie des virus dont le matériel génétique est de l'ARN et la technique scRNA-seq nous permettait aussi de mesurer la quantité d'ARN du virus, donc d'estimer la quantité de virus, dans les cellules nasales. Nous avons constaté que les niveaux de virus n'étaient pas corrélés à la gravité de la maladie. (Figure 3). Ces résultats nous confirment que les cellules nasales des personnes atteintes d'une forme grave de COVID-19 sont

incapables, d'une manière ou d'une autre, de réagir fortement au virus par l'expression de gènes anti-viraux.

Grâce à la même technique de scRNA-seq, nous avons identifié quels étaient les types de cellules nasales infectées par le SRAS-CoV-2, sur la base de leur expression génétique. Nous avons constaté qu'une grande partie des cellules nasales infectées étaient des cellules ciliées et des cellules en gobelet. Les cellules en gobelet produisent et libèrent du mucus, une substance visqueuse qui aide à piéger les particules qui entrent dans les voies respiratoires, comme des virus, des bactéries ou des allergènes (des substances qui provoquent des allergies). Les cellules ciliées sont comme des balais cellulaires qui aident à nettoyer les voies respiratoires du mucus, grâce à de minuscules structures ressemblant à des poils, appelées cils. Nos résultats montrent que le virus peut se multiplier efficacement dans ces cellules puis se propager. La réponse de ces cellules à l'infection par le virus est donc très importante dans le combat de l'organisme contre l'infection.

Nous sommes désormais conscients des différences de réponse immunitaire initiale, au niveau des cellules nasales, entre des personnes en bonne santé et celles atteintes de COVID-19 à des degrés de gravité divers. Mais il reste des questions sans réponse, attendant que des esprits curieux comme le tien y répondent. Par exemple, nous ne savons toujours pas pourquoi cette différence de réponse immunitaire se produit, si elle dépend d'autres facteurs (comme l'âge), ou pourquoi la réponse à l'interféron varie de manière si nette entre les individus. Nous ne savons pas non plus si d'autres types de cellules, dans le nez ou d'autres parties du corps, présentent aussi des différences de réponse immunitaire, en lien avec la gravité de la COVID-19. Enfin, nous ne savons pas comment les vaccins contre la COVID-19 influencent cette réponse immunitaire initiale. Pour toutes ces raisons, les travaux de recherche sur cette réponse immunitaire et sur les raisons pour lesquelles elle varie d'un individu à l'autre doivent être poursuivis. Qui sait ? Tu feras peut-être partie des scientifiques qui répondront à ces questions dans le futur.

## CONCLUSION

Pourquoi certaines personnes atteintes de COVID-19 sont-elles légèrement malades alors que d'autres le sont gravement ? Nous pensons que cela est lié à la capacité de leurs cellules nasales à déclencher une réponse immunitaire efficace contre le virus SRAS-CoV-2. Suite à l'infection par ce virus, les cellules nasales de certaines personnes ne peuvent pas exprimer suffisamment leurs gènes antiviraux en réponse à l'interféron, ce qui les empêche de combattre efficacement le virus et de tirer la sonnette d'alarme pour signaler aux autres cellules de se préparer à lutter. Il en résulte un affaiblissement général de la réponse immunitaire et une maladie grave chez

ces personnes. Mais chez d'autres personnes, les cellules nasales peuvent mettre en place une réponse immunitaire robuste, de sorte que ces personnes ne sont que légèrement malades. À mesure que nous en apprenons davantage sur les virus tels que le SRAS-CoV-2 ou le virus de la grippe, il apparaît important de décrypter la réponse immunitaire au niveau cellulaire, pour mieux comprendre pourquoi et comment les gens tombent malades. L'étude de cette réponse aux virus nous permettra non seulement d'en savoir plus sur les virus eux-mêmes, mais aussi de mieux prendre en charge les personnes touchées par ces virus et éviter qu'elles ne soient gravement malades. Nous espérons même, à l'avenir, que ces travaux déboucheront sur des traitements qui amélioreront la vie de toutes les personnes souffrant d'infections virales.

### ARTICLE SOURCE

Ziegler, C. G. K., Miao, V. N., Owings, A. H., Navia, A. W., Tang, Y., Bromley, J. D., et al. 2021. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell* 184: 4713–33.e22. doi: 10.1016/j.cell.2021.07.023.

### REMERCIEMENTS

Nous remercions les auteurs de l'article original pour leurs études sur les réponses immunitaires à l'infection par le SRAS-CoV-2. Nous remercions tout particulièrement les participants à l'étude et leurs familles qui ont rendu possibles cette contribution importante scientifiquement. Les figures de cet article ont été réalisées à l'aide de BioRender.com.

### RÉFÉRENCES

1. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., et al. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Kolodziejczyk, A. A., Kim, J. K., Svensson, V., Marioni, J. C., and Teichmann, S. A. 2015. The technology and biology of single-cell RNA sequencing. *Mol. Cell* 58:610–20. doi: 10.1016/j.molcel.2015.04.005

### VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi 10.3389/frym.2023.961113; Taliaferro F, Long JM and Ordovás-Montañés J (2023) How the Nose Responds to SARS-CoV-2, Cell by Cell. *Front. Young Minds* 11:961113).

**TRADUCTION** : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

**ÉDITION** : Nicole Pasteur, Association Jeunes Francophones et la Science

**MENTOR SCIENTIFIQUE** : Charlotte André, IRIM, Montpellier

**JEUNES ÉDITEURS :**

**JULES, 16 ANS**

J'aime le sport, la musique et la mode.

**CLOWEN, 15 ANS**

J'aime le surf et Clash Royale. Je vais étudier les maths, la physique et les sciences de la vie et de la Terre en 1ère.

**ADRIEN, 15 ANS**

Je suis passionné par le handball. J'aime l'esprit d'équipe, l'intensité et la stratégie que ce sport demande. J'aime la médecine pour son côté humain et scientifique. Je suis quelqu'un de déterminé, curieux et toujours prêt à apprendre. Entre sport et études, j'aime me lancer des défis et progresser tous les jours.

**ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)**

**SOUmis** le 3 juin 2022 et **ACCEPTÉ** le 21 février 2023

**PUBLIÉ EN LIGNE** le 9 mars 2023.

**ÉDITEUR** : Sara Busatto, Boston Children's Hospital et Harvard Medical School, États-Unis

**MENTOR SCIENTIFIQUE** : Jingyuan Zhang

**CITATION** : Taliaferro F, Long JM and Ordovás-Montañés J (2023) How the Nose Responds to SARS-CoV-2, Cell by Cell. *Front. Young Minds* 11:961113. doi : 10.3389/frym.2023.961113

**DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS :**

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

**DROITS D'AUTEURS**

Copyright © 2023 Taliaferro, Long and Ordovás-Montañés

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques

courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

## JEUNES EXAMINATEURS

### CAROLINE, 15 ANS

Bonjour ! Je m'appelle Caroline et j'ai 15 ans. J'aime beaucoup la biologie, la chimie et les mathématiques. Je souhaite étudier la médecine, et plus particulièrement l'immunologie. En dehors de l'école, je joue du violon et j'aime lire. J'aime aussi écrire pendant mon temps libre. Je suis ravie d'avoir l'occasion de servir en tant que jeune examinateur.

### KRITIKA, 12 ANS

J'ai 12 ans et je suis en cinquième année. Les sciences sont ma matière préférée. J'adore faire des expériences, nous cultivons des œufs de poule dans la couveuse et nous regardons les embryons à la lumière pour voir quand les œufs vont éclore. Je veux devenir docteur vétérinaire parce que je veux m'occuper des animaux, et je veux un jour avoir une ferme avec des chevaux. Mes loisirs consistent à promener mon chien, à nourrir nos poules, nos perruches et nos cailles japonaises. J'aime lire des livres et mes livres préférés sont ceux de Harry Potter et Gardiens des cités perdues.

### MADELINE, 13 ANS

Bonjour, je m'appelle Madeline et je rentre en 4<sup>ème</sup> année à la Boston Latin School. J'aime lire, dessiner et faire du sport. Je souhaite faire carrière dans la biologie et les sciences. Ma passion pour les sciences a commencé l'année dernière quand j'ai fait mon projet scientifique sur les champignons. Je pense que les champignons sont fascinants !

## AUTEURS

### FAITH TALIAFERRO

Faith Taliaferro est assistante de recherche dans le laboratoire d'Ordovás-Montaños à l'Hôpital pour enfants de Boston, Boston, MA, où elle étudie l'inflammation et la manière dont les cellules du nez ont gardé en mémoire des événements inflammatoires antérieurs en réponse au virus de la grippe. Ingénierie devenue immunologue en herbe, elle a obtenu une licence en génie mécanique et en mécanique appliquée à l'Université de Pennsylvanie

### JACLYN M. LONG

Jaclyn Long est doctorante dans le programme d'immunologie de la Harvard Medical School. Elle a grandi dans le Massachusetts et a suivi des études de premier cycle universitaire à la Northeastern University, où elle a obtenu des diplômes en bio-ingénierie et en biologie et a effectué des recherches sur le système immunitaire. En tant que doctorante, elle travaille actuellement dans les laboratoires de José Ordovás-Montaños et d'Arlene Sharpe. Ses

recherches portent sur la façon dont nous développons une mémoire immunitaire des infections virales dans la muqueuse nasale.

### **JOSÉ ORDOVÁS-MONTAÑÉS**

José Ordovás-Montañés est responsable de projet de recherche au Boston Children's Hospital. Il est titulaire d'une licence en biologie de Tufts University et d'un doctorat de l'Université de Harvard, où il a étudié la manière dont le système nerveux et le système immunitaire fonctionnent ensemble en tant que principales interfaces sensorielles entre l'environnement interne et l'environnement externe. En tant que boursier postdoctoral Damon Runyon au MIT, au Broad Institute et au Ragon Institute, il a découvert comment les cellules souches humaines peuvent être façonnées par l'inflammation et le garder en mémoire. José a démarré son groupe de recherche en 2019 et cherche à comprendre comment l'inflammation conduit à la mémoire immunologique dans les tissus humains comme la muqueuse nasale.

[\\*jose.ordovas-montanes@childrens.harvard.edu](mailto:jose.ordovas-montanes@childrens.harvard.edu)