Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie 57 (2017) 382–388

Mise au point

Caractérisation de la machinerie de transport régulant la dégranulation mastocytaire

Characterization of the transport machinery regulating mast cell degranulation

I. Munoz [a,b], L. Danelli [c], M. Kurowska [a,b], U. Blank [c], G. Ménasché [a,*,b]

[a] *Inserm UMR1163, Laboratory of Normal and Pathological Homeostasis of the Immune System, 24, boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, France*
[b] *Imagine Institute, Paris Descartes University Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France*
[c] *Inserm UMR 1149, centre de recherche sur l'inflammation, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), ERL (Équipe de recherche labelisé) 8252, Inflamex Laboratory of Excellence, faculté de médecine, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, site Xavier-Bichat, 75018 Paris, France*

Reçu le 15 novembre 2016 ; accepté le 17 novembre 2016
Disponible sur Internet le 7 février 2017

Résumé

Les mastocytes sont des cellules granuleuses préférentiellement localisées au niveau des tissus dont les précurseurs hématopoïétiques sont retrouvés au niveau de la moelle osseuse. Leurs cytoplasmes renferment de très nombreuses granulations contenant des médiateurs préformés. À leurs surfaces, les mastocytes expriment de nombreux récepteurs incluant le récepteur de haute affinité pour les IgE (RFcεI). Son agrégation par le complexe IgE–allergène entraîne une rapide libération du contenu des granules de sécrétion ce qui déclenche la phase immédiate de l'hypersensibilité de type I. La machinerie de sécrétion utilisée par les granules de sécrétion du mastocyte suite à son activation et notamment son interaction avec le cytosquelette reste mal connue. Nous nous sommes particulièrement intéressés au rôle que pourrait jouer la protéine motrice kinésine-1 dans le transport sur le réseau de microtubule des granules contenant les médiateurs vers leur lieu de sécrétion. L'intervention du complexe protéique formé de la petite GTPase Rab27b et de son effecteur *synaptotagmin-like protein 3* (Slp3) est responsable du recrutement de la kinésine-1 sur les granules de sécrétions suite à l'activation du mastocyte par RFcεI. La formation du complexe Rab27b/Slp3/kinésine-1 s'est avéré dépendre de l'activité phosphoinositol 3-kinase (PI3K). Nous proposons ici une brève synthèse des connaissances nouvelles sur la caractérisation de la machinerie de transport régulant la dégranulation mastocytaire.
© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mastocyte ; Récepteur IgE ; Traffic vésiculaire ; Moteur moléculaire ; Granule de sécrétion ; Kinésine-1 ; Rab27b ; Slp3 ; PI3K

Abstract

Mast cells (MC) are granulated cells of hematopoietic origin localised to most tissues whose haematopoietic precursors are found in bone marrow. Their cytoplasm holds large numbers of granulations containing preformed mediators. MC express at their surface numerous receptors including the high-affinity IgE receptor (FcεRI). Cross-linking of receptor-bound IgE by specific multivalent antigens triggers the release within minutes of preformed mediators contained in secretory granules (SGs), leading to immediate IgE-mediated type I hypersensitivity reaction. The secretory machinery that allows SG secretion by mast cells and its interaction with the cytoskeleton continue to be a poorly understood. We are particularly interested in analysing the role of kinesin-1 motor protein, a conventional member of the kinesin superfamily, in the transport

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : isabelle.munoz@inserm.fr (I. Munoz), luca.danelli@inserm.fr (L. Danelli), Mathieu.kurowska@inserm.fr (M. Kurowska), ulrich.blank@inserm.fr (U. Blank), Gael.menasche@inserm.fr (G. Ménasché).

http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.11.004
1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

of SG along the microtubule network to their site of secretion. The protein complex formed by the small GTPase Rab27b and its effector, synaptotagmin-like protein 3 (Slp3), is responsible for the stimulation-dependent recruitment of kinesin-1 to SG upon FcεRI activation. Formation of the Rab27b/Slp3/kinesine-1 complex is dependent on phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) activity. Herein, we propose a brief overview of recent knowledge acquired regarding characterisation of the transport machinery regulating mast cell degranulation.
© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Mast cell; FcεRI; Vesicle trafficking; Molecular motor; Secretory granule; Kinesin-1; Rab27b; Slp3; PI3K

1. Introduction et contexte

Les mastocytes sont des cellules immunitaires dont les précurseurs hématopoïétiques sont retrouvés au niveau de la moelle osseuse [1]. Ils sont localisés au niveau des tissus et plus particulièrement au niveau des tissus en contact avec l'environnement extérieur comme la peau, les bronches et le tube digestif. Leurs localisations leur attraient des fonctions de cellules sentinelles à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Les mastocytes ont été impliqués dans la défense antimicrobienne et antiparasitaire mais ils peuvent avoir de multiples autres rôles comme dans le remodelage tissulaire, la présentation antigénique, la régulation des réponses lymphocytaires T, etc. [2–7]. Malgré leur rôle indéniable dans la régulation des réponses immunitaires, les mastocytes sont plus connus pour être les cellules effectrices responsables des réactions allergiques immédiate de type I et si la réaction est trop exacerbée d'un choc anaphylactique [8]. Leurs cytoplasmes renferment de très nombreuses granulations contenant les médiateurs préformés comme l'histamine et la sérotonine, des enzymes lysosomales, des protéases et certaines cytokines. À leurs surfaces, les mastocytes expriment de nombreux récepteurs incluant le récepteur de haute affinité pour les IgE (RFcεI). Son agrégation par le complexe IgE–allergène entraîne une rapide libération du contenu des granules de sécrétion (d'un diamètre de 500 nm–1 μm) qui sera responsable de l'hypersensibilité immédiate [9]. Dans un second temps (15 à 30 min après la stimulation) a lieu la libération des médiateurs lipidiques synthétisés à partir des phospholipides membranaires (prostaglandines, leucotriènes et PAF). Après quelques heures d'activation, les mastocytes synthétisent et sécrètent également de nombreuses cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 IL-10, IL-13, TNFα) via des vésicules de sécrétions (d'un diamètre de 80 nm) qui sont distinctes des granules contenant les médiateurs préformés. L'activation mastocytaire peut entraîner la libération totale du contenu des granules de sécrétion ce qui aura pour conséquence des effets biologiques très sévères sur le plan local et systémique. Environ 72 h seront nécessaires aux mastocytes pour recharger ses granules de sécrétion [10].

Les granules de sécrétion (GS) contenant les médiateurs préformés sont considérés comme des organelles apparentés aux lysosomes qui partagent les propriétés des lysosomes et des vésicules de sécrétion (LRO, *lysosome-related organelles*) [11,12]. Les LRO sont retrouvés dans différents types cellulaires de type hématopoïétique comme les plaquettes (les granules denses), les lymphocytes T cytotoxiques (les granules cytotoxiques), les cellules *natural killer* (NK) (les granules cytotoxiques) et non hématopoïétique comme les mélanocytes (les mélanosomes). Malgré des caractéristiques lysosomales communes, pH acide et marqueurs lysosomales (CD63, Lamp1,2), chaque LRO provenant de ces différents types cellulaires auront un contenu bien spécifique. Il est intéressant de noter que des mécanismes similaires ou identiques de transport ou de fusion vésiculaire pourront être utilisés par ces différents types cellulaires.

Le modèle classique de sécrétion des granules de sécrétion dans les mastocytes nécessite le déplacement des granules sur le réseau de microtubule vers leurs lieux de sécrétion avant les étapes d'arrimage et de fusion des granules avec la membrane plasmique [13] (Fig. 1). Deux autres modes de sécrétion spécifiques de la dégranulation mastocytaire peuvent aussi coexister. Le premier mode fait intervenir une fusion entre granules avant que le granule situé le plus proche de la membrane plasmique ne fusionne avec elle. Ce mécanisme aussi connu sous le nom d'exocytose composée ou cumulative permet de faciliter très rapidement et sans transport la sécrétion des contenus des granules les plus enfouis dans le cytosol en limitant le nombre de fusion direct avec la membrane plasmique [9,14] (Fig. 1). Ce mécanisme facilite le relargage de la totalité du contenu des granules en un minimum de temps. Le deuxième mode n'est pas caractérisé par un mécanisme de fusion membranaire mais par une exocytose progressive du contenu des granules aussi appelé « piecemeal degranulation » pour « dégranulation à l'emporte-pièce » [15] (Fig. 1).

Nous nous sommes particulièrement intéressés au mécanisme de transport utilisé par les granules de sécrétion pour se déplacer sur le réseau de microtubules vers leurs lieux de sécrétion.

2. Voie de signalisation en aval du récepteur RFcεI conduisant à la dégranulation mastocytaire

L'activation de la signalisation en aval du récepteur RFcεI suite à son engagement par le complexe IgE–allergène entraîne une réorganisation du cytosquelette de microtubules et un désassemblage du réseau périphérique d'actine [13]. La voie d'activation composée de la protéine tyrosine kinase Src : Fyn, l'adaptateur Gab2 et de la petite GTPase RhoA joue un rôle crucial dans la réorganisation des microtubules en venant recruter et activer la phosphoinositol 3-kinase (PI3K) et ARF1 [13,16] (Fig. 2). Plus récemment, l'atypique guanine nucléotide *exchange factor* pour Rac, DOCK5 de part son association à Nck2 et Akt régule aussi la dynamique des microtubules dans les mastocytes. Ceci nécessite la phosphorylation et l'inactivation de la glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3β) par Akt [17]

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/5669873

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/5669873

Daneshyari.com