



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

NETose : au carrefour des polyarthrites rhumatoïdes, lupus et vascularites ☆



Jean-Marie Berthelot^{a,*}, Benoit Le Goff^a, Antoine Neel^b, Yves Maugars^a,
Mohamed Hamidou^b

^a Service de rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44093, Nantes cedex 01, France

^b Service de médecine interne, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 44093 Nantes, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 18 mai 2016

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Mots clés :

NETose
NETs
Neutrophiles
Polynucléaires
ADN
PAD4
Infections dormantes
Polyarthrites rhumatoïdes
Lupus
Vascularites

R É S U M É

La NETose suicidaire diffère des autres morts cellulaires par l'expulsion d'ADN nucléaire mélangé à des protéines préalablement citrullinées par l'arginine déiminase 4 des neutrophiles. Ces « filets » (NETs) sont sertis de protéines des granules cytoplasmiques à activité bactéricide. Lors de la NETose vitale, le neutrophile anucléé survit à cette expulsion et garde une capacité à migrer et à être infecté par des bactéries vivantes. Lors des NEToses mitochondriales, seul les enzymes et de l'ADN mitochondrial oxydés sont éjectés. On retrouve au sein des NETs, les cibles de la plupart des auto-anticorps des polyarthrites rhumatoïdes (PR), lupus et vascularites. Les chevauchements cliniques et biologiques entre bronchectasies, PR, lupus et vascularites, désignent la NETose comme un cofacteur inducteur probable de ces ruptures de tolérance. La NETose accroît la probabilité d'une association entre ces auto-antigènes et des antigènes infectieux au sein des biofilms, et d'une réaction auto-immune en cas de défaut de clairance de l'ensemble. La NETose aggrave le risque de lésions endothéliales et de thrombose. Cependant, la pathogénie des PR, lupus et vascularites ne se résume pas à ces auto-anticorps contre les NETs, et d'autres stimuli que les NETs pourraient aussi contribuer à leur induction, notamment d'autres circonstances d'hypercitrullination. La contribution d'infections intracellulaires à la rupture de tolérance aux NETs, pourrait être plus étudiée, comme les infections « dormantes » qui favorisent aussi la citrullination pour entretenir leur dormance. La seule inhibition de la NETose pourrait en effet ne pas suffire à stopper les pathologies dysimmunitaires si des infections latentes persistent, dont au sein des neutrophiles.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. La NETose diffère de la nécrose et de l'apoptose

La mort de certaines cellules immunes peut paradoxalement aider à la clairance d'agents infectieux :

- par destruction de « niches » ;
- par sécrétion d'alarmines (comme l'IL-1) ;
- par libération de substances microbicides.

Les deux premiers mécanismes sont partagés par divers types de nécrose : nécroptose, oxytose, ferroptose, pyronécrose, pyroptose, entose, anoikis [1]. La NETose se singularise par l'expulsion d'un « lasso » d'ADN et d'histones citrullinées serti d'enzymes

microbicides venant des granules cytoplasmiques [2]. Ces « toiles d'araignées » dénommées NETs (*neutrophil extracellular traps*), ceinturent les microorganismes (des bactéries aux champignons et virus) [3,4], jusqu'à les tuer parfois.

La NETose « suicidaire » dure 120 à 240 minutes [5]. La NADPH-oxidase (Nox) active la production de radicaux oxygénés libres (ROS) [6]. Ceux-ci sont microbicides mais stimulent aussi l'activité de la protéine-arginine déiminase 4 (PAD4) et de l'élastase (NE) avec l'aide de la myéloperoxydase (MPO). La NE et la MPO migrent ensuite dans le noyau [7] (Fig. 1).

Ces deux enzymes clivent alors les histones préalablement hypercitrullinées par la PAD4 (Fig. 1). Ceci induit un débobinage de la chromatine. Cette déimination des histones distingue clairement la NETose de l'apoptose [8], qui prévient au contraire l'activation de PAD4.

Ensuite, la membrane nucléaire se désintègre (sous l'effet de la MPO), et acides nucléiques et enzymes cytoplasmiques se mélangent, avant l'expulsion de l'ensemble à travers une large brèche membranaire, et la mort du neutrophile [7] (Fig. 2).

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.013>.

☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeanmarie.berthelot@chu-nantes.fr (J.-M. Berthelot).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2017.02.002>

1169-8330/© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

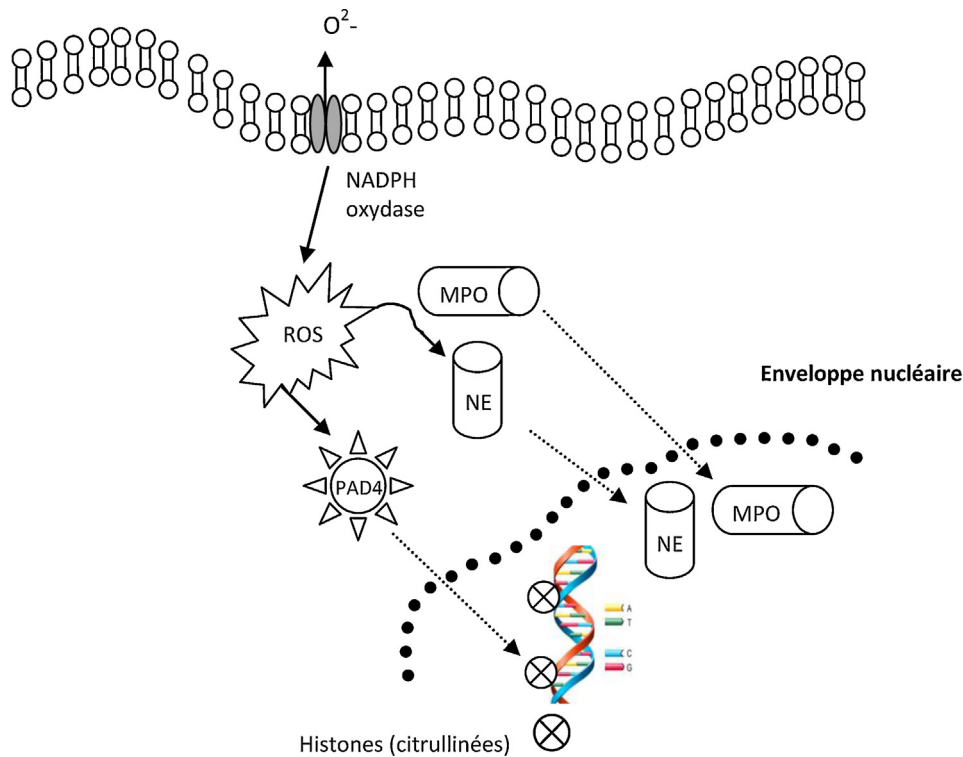


Fig. 1. Induction d'une NETose suicidaire. La première étape habituelle est l'assemblage du complexe de la NADPH oxydase, qui induit la production de radicaux oxygénés libres (ROS). Ces radicaux oxygénés stimulent alors l'activité protéolytique de la protéine-arginine déiminase 4 (PAD4) et de l'élastase des neutrophiles (NE), sous le contrôle de la myéloperoxydase (MPO). L'élastase et la myéloperoxydase migrent ensuite dans le noyau où elles vont couper les histones « débobinées » du fait de leur citrullination préalable par l'enzyme PAD4.

Les NETs contiennent de la chromatine (ADN, nucléoprotéines, histones) et diverses enzymes (NE, MPO, protéinase 3 [PR3], cathepsine G (CG), *neutrophil serine protease 4* [NSP4]) [8]. L'activité protéolytique dominante a été attribuée à l'élastase, puis à la cathepsine, et enfin à la PR3 et à NSP4 [9]. Les NETs contiennent aussi la calprotectine, la matrice métalloprotéinase 9 (MMP-9), la *lysosomal membrane protein-2* (LAMP-2) [10], et un peptide bactéricide nommé LL-37. L'ADN humain possède aussi une activité bactéricide intrasèque, du fait de sa capacité à compromettre l'intégrité de la paroi des bactéries [11].

Des flux de calcium et des signaux zinc contribuent à la genèse de ROS et à la citrullination des histones par PAD4, les deux starters de la NETose [12].

L'autophagie, qui protège des infections intracellulaires en dégradant les germes dans les autophagosomes [7], peut aussi contribuer à la NETose (Encadré 1).

La NETose « vitale » est surtout induite par des infections et se déroule en 5 à 60 minutes. La membrane nucléaire se disloque et l'ADN se « débobine », mais même si des NETs sont relâchés en extracellulaire, la membrane cytoplasmique se reconstitue [7]. Cette NETose vitale semble également dépendante de l'activité de la NE mais non des ROS. Les neutrophiles, bien qu'ayant perdu leur noyau, gardent la capacité de se déplacer, et même de chasser et d'ingérer des bactéries, dont des staphylocoques vivants.

Les plaquettes et globules rouges sont d'autres exemples de survie prolongée de cellules anucléées. La survivine, qui prévient la mort des globules rouges, semble impliquée dans la survie des neutrophiles en NETose « vitale » [13]. Sa surexpression par les neutrophiles immatures induits par de fortes doses de GM-CSF pourrait expliquer pourquoi ce sous-groupe de neutrophiles, impliqués dans la pathogénie des lupus, est prédisposé aux NEToses « vitales ». La libération d'ADN nucléaire a aussi été observée pour les mastocytes

Encadré 1 : Facteurs inducteurs de la NETose [1,3,5,8,12,15,24,27,30].

La NETose est induite par la mobilisation des pools de calcium extracellulaires et intracellulaires, et surtout par la production intracellulaire de radicaux oxygénés (ROS), faisant suite à des stimuli (ou liaisons à des ligands) très variés :

- liaison à TLR2 de bactéries gram-positives (NETose « vitale ») ;
- liaison à TLR4 (plaquettes) de lipopolysaccharides de bactéries gram-négatives (NETose « vitale ») ;
- béta-glucanes de divers pathogènes (bactéries et levures) ;
- opsonisation par le complément ;
- autophagie ;
- immunoglobulines et immuns-complexes liant le récepteur FcγRIIA ;
- en particulier, dans le contexte des lupus, ceux contenant des ribonucléoprotéines ;
- certains auto-anticorps (certains ANCA, les sérums de lupiques ou de PR) ;
- cytokines (IL-8, IL-17, TNF-alpha, G-CSF, interféron alpha) ;
- chémokines ;
- lectines et sélectines ;
- co-culture de cellules endothéliales (EC) avec des neutrophiles ;
- plaquettes et pré-éclampsie ;
- oxydants et métabolites des voies de l'énergie cellulaire (ATP) ;
- glucose et hyperglycémie ;
- altérations des lipides ;
- cristaux d'urate de sodium ;
- métaux lourds et hyperosmolarité ;
- stimuli pharmacologiques : acétate de phorbol myristate et tunicamycine ;
- chirurgie (NETose mitochondriale).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5669989>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5669989>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)