



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Éditorial

# L'autophagie dans l'inflammation des maladies articulaires<sup>☆</sup>



## INFO ARTICLE

### Mots clés :

Autophagie  
Autophagy-related genes  
Arthrose  
Lupus  
Érythémateux systémique  
Polyarthrite rhumatoïde  
Maladie de Crohn  
Hypoxie  
Inflammation  
TNF- $\alpha$   
IL-1 $\beta$   
Ostéoblastes  
Chondrocytes  
Ostéoclastes  
Fibroblastes  
Lymphocytes

## 1. Introduction

La balance entre survie et mort cellulaire se situe au cœur de la pathogénèse des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. L'inflammation pathologique est favorisée par une mort cellulaire immunogène, ainsi que par l'accumulation de débris cellulaires constituant un réservoir d'autoantigènes. Inversement, une régulation aberrante de la survie des cellules peut aboutir à la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires et à une activation chronique de cellules immunitaires autoréactives. Le choix entre survie et initiation d'un programme de mort cellulaire est issu d'une délicate intégration de nombreux signaux. L'activité métabolique de la cellule, le stress environnemental, l'action des cellules immunitaires et des médiateurs inflammatoires sont autant de paramètres à intégrer pour garantir l'homéostasie des tissus. La macroautophagie, fréquemment abrégée par autophagie, apparaît comme un acteur majeur de cet équilibre [1].

L'autophagie consiste en la formation de vésicules à double membrane dans le cytoplasme, capturant des portions de cytosol, ou plus sélectivement des agrégats protéiques ou des organites endommagés. La fusion de ces vésicules appelées autophagosomes, avec les lysosomes, aboutit à la dégradation de leur contenu.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.002>.

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

L'autophagie a tout d'abord été décrite comme mécanisme de survie en condition de stress métabolique, chez la levure, puis chez les eucaryotes supérieurs. Elle permet en condition de carence en nutriments de recycler les composants cellulaires pour générer de nouvelles macromolécules et de l'énergie. L'autophagie joue ainsi un rôle pro-survie, le plus souvent antagoniste de l'apoptose. L'activité autophagique basale revêt également une importance particulière dans la survie des cellules à longue durée de vie, de par l'élimination des organites non fonctionnels et des agrégats protéiques. Enfin, l'autophagie joue des rôles spécialisés dans différents processus physiologiques telle l'inflammation. L'autophagie participe à l'élimination des microorganismes et régule la production de cytokines inflammatoires ainsi que la survie et l'activation des lymphocytes (Fig. 1).

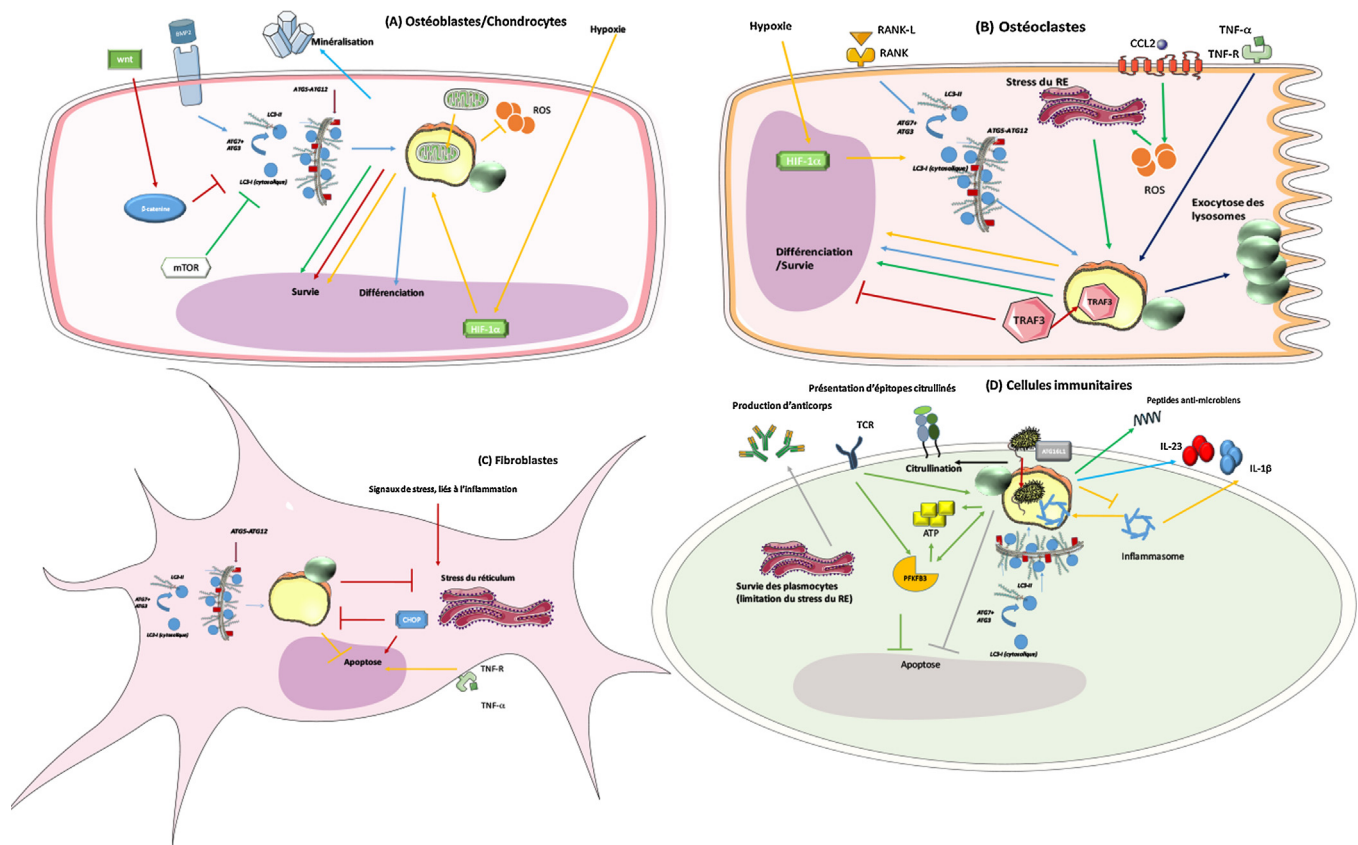
Ces propriétés suggèrent son impact sur le développement de l'auto-immunité et de l'auto-inflammation en général. De fait, des polymorphismes sur des gènes clés de la machinerie autophagique (gènes *ATG* pour « autophagy-related genes ») ont été associés au développement de pathologies telles que la maladie de Crohn, le lupus érythémateux systémique (LES), et la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'autophagie est induite par des stress environnementaux tels que l'hypoxie, des infections ou par un déséquilibre métabolique. De plus l'activité autophagique décroît avec l'âge. Ainsi, l'apparition de pathologies articulaires à composante inflammatoire liées à l'âge, telle l'arthrose et/ou favorisées par des stress environnementaux, comme le LES ou la PR, est corrélée à une dérégulation de l'autophagie. Enfin, les propriétés, modulatrices de l'autophagie, de plusieurs traitements contre les pathologies inflammatoires soulignent l'intérêt de mieux appréhender l'impact de l'activité autophagique sur l'inflammation chronique. Plusieurs études ont effectivement montré un lien fonctionnel entre dérégulation de l'autophagie et auto-inflammation du cartilage.

## 2. Dérégulation de l'autophagie et perte d'homéostasie des tissus articulaires

La génération et la dégradation des tissus de l'articulation sont assurées par l'action concertée de divers types cellulaires. Les ostéoblastes et les cellules issues de leur différenciation, les ostéocytes, permettent la génération de la matrice osseuse puis sa minéralisation. Les fibroblastes de la membrane synoviale et les chondrocytes, seules cellules résidentes du cartilage, permettent quant à eux la génération de la matrice du cartilage. L'os et le cartilage sont également dégradés, et ce de manière finement régulée dans une articulation saine. Les ostéoclastes permettent la

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.06.005>

1169-8330/© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



**Fig. 1.** Schématisation du phénomène autophagique et de son impact sur l'inflammation du cartilage. Les molécules LC3-II (forme lipidée de LC3-I, après action des protéines ATG3 et ATG7), ainsi que le conjugué ATG5-ATG12 sont indispensables à l'élongation de la membrane autophagique. L'autophagosome ensuite formé fusionne avec les lysosomes, aboutissant à la dégradation du contenu vésiculaire. A. Rôles potentiels de l'autophagie des ostéoblastes et chondrocytes dans l'inflammation du cartilage. L'autophagie est induite en réponse au facteur BMP2. Elle pourrait favoriser la différenciation en ostéocytes. L'autophagie participe de manière plus générale à la survie des ostéoblastes, en condition d'hypoxie, limitant la quantité de ROS produits par les mitochondries dysfonctionnelles. L'autophagie est inhibée lors de l'arthrose par l'activation excessive des voies mTOR et WNT/β-caténine. L'autophagie participe au processus de minéralisation. B. Rôle de l'autophagie des ostéoclastes dans l'inflammation. L'autophagie participe à la différenciation des ostéoclastes en réponse à la cytokine RANK-L. Elle favorise de plus la survie de ces cellules en condition d'hypoxie. Elle intervient dans les signaux de différenciation induits par la chémokine CCL2 après induction de stress oxydatif et de stress du réticulum. L'autophagie dégrade la protéine TRAF3 inhibant la survie des ostéoclastes. Enfin, la machinerie autophagique intervient dans l'exocytose des lysosomes au niveau de la zone de résorption. C. L'autophagie des fibroblastes de la membrane synoviale limite l'apoptose en réponse aux signaux inflammatoires, et en particulier à la signalisation induite par le TNF-α. L'autophagie favorise la survie des RASf lors de stress du réticulum endoplasmique et contre-balance l'action pro-apoptotique de la protéine CHOP. D. L'autophagie des cellules immunitaires et l'inflammation du cartilage. L'autophagie limite l'inflammation en favorisant la dégradation des pathogènes (directement ou via sa participation à la sécrétion de peptides antimicrobiens), en limitant l'activation de l'inflammasome et donc de la sécrétion d'IL-1β, et en modulant la sécrétion d'IL-23. Dans les LT, l'autophagie participe à la production d'ATP. En réponse au TCR, lors de la PR, son activité insuffisante combinée à une déficience d'activité de PFKFB3 favorise l'apoptose des cellules. Dans d'autres contextes, comme lors de LES, l'autophagie pourrait contribuer à la survie des lymphocytes autoréactifs, et en particulier des cellules sécrétrices d'anticorps. L'autophagie participe enfin à la présentation d'épitoques citrullinés.

dégradation de l'os et du cartilage calcifié directement en contact avec l'os [2]. Le cartilage hyalin, quant à lui peut être dégradé par les métalloprotéases sécrétées par les fibroblastes et macrophages de la membrane synoviale, ou par les chondrocytes [3]. Fibroblastes et chondrocytes jouent donc un rôle ambivalent dans la génération et la destruction du cartilage. Il apparaît maintenant clair que la régulation de l'activité autophagique dans ces types cellulaires est indispensable à l'homéostasie des tissus de l'articulation. Les ostéoblastes peuvent se différencier en ostéocytes, sous l'influence de plusieurs facteurs, tels la *bone morphogenetic protein* (BMP). La stimulation de cellules pancréatiques par BMP2 induit l'autophagie. Si une action similaire était retrouvée dans les ostéoblastes [4], on pourrait émettre l'hypothèse de l'implication de l'autophagie induite par BMP2, dans leur différenciation. La voie WNT/β-caténine est un acteur majeur de la fonction des ostéoblastes. Son activation est excessive à la fois lors de la PR et de l'arthrose. La signalisation par la voie WNT régulant négativement l'autophagie [5], cette activation aberrante, pourrait favoriser la mort des ostéoblastes en condition de stress. De fait, bien qu'une activation initiale de l'activité autophagique

soit détectée dans les phases précoces de l'arthrose, une inhibition de l'activité autophagique est observée plus tardivement [6]. Ainsi, l'autophagie constituerait une adaptation au stress, dans les premiers temps de la pathologie, limitant l'apoptose des cellules. L'activité déclinante de l'autophagie dans les phases plus tardives abolirait cette protection, entraînant la dégénérescence du cartilage et de l'os. L'induction de l'autophagie suite à l'expression du facteur « hypoxia-inducible factor » (HIF)-1α dans les chondrocytes et ostéoblastes, est liée au milieu constitutivement hypoxique, caractéristique respectivement du cartilage et de l'os [7]. L'autophagie des chondrocytes permet alors de limiter la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en empêchant l'accumulation de mitochondries défectueuses, et l'inflammation subséquente. Une publication récente montre que l'inhibition de l'autophagie dans les chondrocytes, chez la souris, accélère l'apparition d'arthrose, de concert avec une apoptose accrue des cellules du cartilage [8]. L'activation de la voie *mammalian target of rapamycin* (mTOR), quant à elle, inhibiteur majeur de l'activité autophagique, est suractivée dans les chondrocytes lors d'arthrose, en corrélation avec une baisse de l'activité autophagique [9]. Cette activité aberrante dans

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670165>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670165>

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