



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Revue française d'allergologie 58 (2018) 101–105

Mise au point

FcεRI et MRGPRX2 régulent différemment la dynamique de dégranulation des mastocytes

FcεRI and MRGPRX2 differentially regulate mast cell degranulation dynamics

N. Gaudenzio

Unité de différenciation épithéliale et autoimmunité rhumatoïde (UDEAR), UMR 1056 Inserm, hôpital Purpan, université de Toulouse, place du Dr-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 15 novembre 2017 ; accepté le 7 janvier 2018
Disponible sur Internet le 18 février 2018

Résumé

Les mastocytes sont des cellules granulaires du système immunitaire stratégiquement localisées au sein des tissus connectifs et des muqueuses, où ils participent à la régulation des processus inflammatoires. La caractéristique principale des mastocytes est leur capacité à externaliser rapidement leur contenu granulaire cytoplasmique enrichi en molécules bioactives et immunomodulatrices, en réponse à différents signaux activateurs. Mieux comprendre comment ces cellules régulent leur dynamique de sécrétion en fonction du récepteur activé est d'un intérêt majeur pour appréhender les réactions inflammatoires dépendantes des mastocytes. Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'activation des mastocytes par deux récepteurs jouant un rôle majeur dans divers processus inflammatoires : le FcεRI (le récepteur de haute affinité aux IgE) et MRGPRX2 (le récepteur des mastocytes aux substances cationiques). Pour pallier aux contraintes technologiques actuelles, nous avons développé une nouvelle approche permettant de visualiser, en temps réel et à l'échelle cellulaire, la dynamique de dégranulation des mastocytes en utilisant la microscopie confocale *in vitro* et biphotonique *in vivo*. Nous avons démontré qu'en réponse à une activation par FcεRI ou MRGPRX2, les mastocytes mettent en place des stratégies de dégranulation bien spécifiques à chaque récepteur, permettant l'externalisation du contenu granulaire avec des caractéristiques physiques distinctes et le développement de réactions inflammatoires de différentes intensités. Nous proposons ici une synthèse des connaissances nouvelles sur les différentes stratégies de dégranulation des mastocytes.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mastocytes ; IgE ; Substance P ; FcεRI ; MRGPRX2 ; Contenu granulaire ; Inflammation

Abstract

Mast cells are granular immune cells strategically located among connective tissues and mucosa, where they participate to the regulation of diverse inflammatory processes. The principal characteristic of mast cells is their capacity to rapidly exteriorize intracellular granular content enriched in bioactive molecules in response to different activation signals. A better understanding of how these cells regulate their secretion dynamics under different stimulatory conditions is crucial to apprehend mast cell-dependent inflammatory reactions. We particularly focused on mast cell activation via two major receptors involved in diverse pathophysiological processes: FcεRI (the high affinity receptor for IgE) and MRGPRX2 (the mast cell receptor for cationic molecules). To circumvent existing technical constraints, we developed a new approach that permits to monitor, in real-time and at the single cell level, mast cell degranulation dynamics using *in vitro* confocal microscopy and *in vivo* two-photon microscopy. We found that mast cells translate FcεRI- or MRGPRX2-mediated signals into distinct degranulation strategies leading to the release of granular content with specific physical characteristics and the development of mast cell-dependent reactions of different intensities. Here we propose a synthesis of new concept on how mast cells regulate their degranulation strategy in response to activation via different receptors.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Mast cells; IgE; Substance P; FcεRI; MRGPRX2; Granular content; Inflammation

Adresse e-mail : nicolas.gaudenzio@inserm.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.01.001>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction et état de l'art

L'exocytose du contenu granulaire par les mastocytes (dégranulation) est un processus cellulaire hautement régulé, qui influence le devenir de divers processus physiologiques et pathologiques [1]. La dégranulation des mastocytes peut notamment contribuer à la résistance aux venins [2–4], bactéries [5] ou parasites [6–8], mais aussi à la morbidité et mortalité associées aux maladies allergiques [9,10]. L'agrégation du récepteur de haute affinité aux IgE (FcεRI) à la membrane plasmique des mastocytes induit une cascade de signalisation intracellulaire complexe aboutissant au relargage du contenu granulaire cytoplasmique dans l'environnement extracellulaire [11–13] qui peut orchestrer l'inflammation locale et systémique [14–18]. Cependant les mastocytes peuvent être activés par de nombreux récepteurs de différentes natures, qui mettent en jeu différentes voies de signalisation, et qui contribuent aussi à la régulation des processus inflammatoires [19]. Parmi les nombreuses récepteurs ayant été décrits comme capable d'activer les mastocytes *in vivo*, les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) occupent une place particulièrement importante. Entre autres, il a été démontré que les mastocytes possèdent les récepteurs C3R et C5R aux anaphylatoxines du complément (C3a et C5a) [20], le récepteur ETA au peptide vasoconstricteur endothéline 1 (ET1) [21], ainsi que le récemment décrit « Mas-related G protein-coupled receptor X2 » (MRGPRX2 et son orthologue murin *Mrgprb2*) qui est spécifiquement exprimé par les mastocytes et qui leur permet d'être activés par tout un panel de substances cationiques telles que le neuropeptide substance P (SP), le composé 48/80 et des substances médicamenteuses associées à des réactions pseudoallergiques (comme l'icatibant ou le cetrorelis) [22,23]. Une meilleure compréhension de la dynamique d'exocytose du contenu granulaire des mastocytes en réponse à différents signaux activateurs permet de mieux appréhender les réactions inflammatoires dépendantes des mastocytes. Nous proposons ici une revue des récentes avancées technologiques en matière de visualisation du contenu granulaire des mastocytes *in vitro* et *in vivo*, ainsi que des découvertes qu'elles ont permis de faire dans la compréhension de la dynamique de sécrétion des mastocytes.

2. L'utilisation de l'avidine couplée à des fluorochromes pour détecter la dégranulation des mastocytes humains et murins

Pendant de nombreuses années, la microscopie électronique à transmission (TEM) fut la technique d'analyse la plus utilisée pour directement visualiser la structure des granules des mastocytes et mieux comprendre le phénomène de dégranulation [24,25]. Les processus de sécrétion (comme la dégranulation des mastocytes) sont des mécanismes cellulaires extrêmement dynamiques, évoluant dans le temps et l'espace, et dont la régulation est extrêmement complexe. De ce fait, l'utilisation de techniques d'imagerie structurales sur échantillons fixés (telle que la TEM), bien que très résolutive, ne permettent malheureusement qu'une analyse figée d'un processus cellulaire qui normalement évolue dans le temps. Pour pallier à

cette contrainte technologique, nous avons récemment décrit une nouvelle approche utilisant la microscopie à fluorescence qui permet de visualiser, en temps réel et en trois dimensions (3-D), l'externalisation du contenu granulaire de mastocytes activés par différents récepteurs [26,27].

La matrice des granules de mastocytes est composée en partie de protéoglycans, principalement constitués d'héparine, formant un complexe macromoléculaire extrêmement anionique dans lequel sont empaquetés de nombreux composés bioactifs [28,29]. Lors du processus de dégranulation, les membranes des granules fument ensemble et avec la membrane plasmique aboutissant à l'extériorisation du contenu granulaire dans l'environnement extracellulaire. L'utilisation d'avidine (une molécule cationique ayant une affinité particulière pour l'héparine [30]) couplée à un fluorochrome permet la détection immédiate du contenu granulaire de mastocytes extériorisé et la visualisation de leur caractéristiques physiques [26,27]. Cette technique peut être utilisée pour visualiser la dynamique de dégranulation de mastocytes aussi bien *in vitro* en microscopie confocale (Fig. 1B) [26,27], qu'*in vivo* en microscopie biphotonique intravitale (Fig. 1C) [26]. À ce jour, cette technique est la seule approche non génétique publiée permettant la visualisation « directe » du contenu granulaire extériorisé par des mastocytes *in vivo* en temps réel.

3. La régulation de la dynamique de dégranulation des mastocytes par les IgE ou la substance P

En utilisant la technique d'analyse de la dégranulation en temps réel (Fig. 1) sur des mastocytes humains primaires *in vitro* et du derme de souris *in vivo*, nous avons récemment mis en évidence que les mastocytes régulent de manière spécifique la dynamique d'exocytose de leur contenu granulaire, ainsi que les caractéristiques physiques des structures granulaires externalisées, en réponse à une activation par les IgE ou la SP [26]. Ainsi, l'activation des mastocytes par la SP, via son récepteur MRGPRX2, induit un flux calcique intracellulaire relativement bref, suivit de l'adressage rapide à la membrane plasmique de granules de petites tailles et sphériques. Ce mode de dégranulation aboutit au relargage rapide de ce qui s'apparente le plus au contenu de granules individuelles dans le milieu extracellulaire (avec très peu de fusion au préalable des granules sécrétoires entre elles dans le cytoplasme) (Fig. 2). La même dynamique de dégranulation est observée lorsque les mastocytes sont stimulés par d'autres GPCRs comme les récepteurs C3R, C5R ou ETA.

À l'inverse, l'activation des mastocytes par IgE/antigène, via le récepteur FcεRI, induit un flux calcique élevé et soutenu, suivit d'une période d'intense fusion intracellulaire de granules sécrétoires, aboutissant au relargage progressif de larges composés granulaires d'aspects hétérogènes dans le milieu extracellulaire (un phénomène classiquement appelé « compound exocytosis ») (Fig. 2). Le même mode de dégranulation est observé lorsque les mastocytes sont stimulés par des complexes immuns IgG/antigènes via les FcγR.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8743144>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8743144>

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