

Article

« Stimulation de la biosynthèse des protéoglycanes : une nouvelle stratégie pour la réparation du cartilage articulaire / Stimulation of proteoglycan synthesis towards cartilage repair »

Narayanan Venkatesan, Jacques Magdalou, Patrick Netter, Sylvie Fournel-Gigleux et Mohamed Ouzzine

M/S : médecine sciences, vol. 21, n° 5, 2005, p. 471-473.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/010954ar>

DOI: 10.7202/010954ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org



l'humidité de surface pour la construction des indices atmosphériques [10]. Ces résultats, associant sciences du climat et de la santé, permettent d'envisager la mise en place d'outils de surveillance épidémiologique afin d'anticiper la survenue des épidémies de méningite dans cette région d'Afrique de l'ouest et tenter de limiter leur impact. Cependant, ces résultats ne permettent pas d'appréhender une éventuelle relation entre l'intensité de l'hiver et l'ampleur de l'épidémie. De plus, le modèle climatique utilisé se fondant sur une période de seulement neuf années, d'éventuelles variations importantes du climat ou des épidémies à plus grande échelle de temps ne peuvent pas être prises en compte. Ce modèle devra par conséquent être testé sur des périodes plus longues et à une échelle spatiale

plus fine, afin d'étudier plus précisément ces variations et leur impact sur l'évolution de la maladie à l'intérieur du territoire malien. Le projet AMMA (analyse multidisciplinaire de la mousson africaine) et ses campagnes de mesures destinées à recueillir des mesures relatives, notamment au climat et à la santé en Afrique de l'ouest, devraient favoriser l'extension et la continuité de ces travaux dans une perspective de santé publique. ♦

Influence of climate upon the meningitis onset in West Africa

RÉFÉRENCES

1. WHO. *Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases 2000*. Genève: OMS, 2001: 128 p.
2. WHO. Meningococcal meningitis. *Fact Sheet* 2003; 141. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>
3. Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull WHO* 1963; 28 (suppl 1): 1-114.
4. Cheesbrough JS, Morse AP, Green SDR. Meningococcal meningitis and carriage in western Zaire: a hypoendemic zone related to climate? *Epidemiol Infect* 1995; 114: 75-92.
5. Chippaux JP, Chaballier F. Niger: une épidémie de méningite dévastatrice. *Sciences Sud* 2000; 6: 3.
6. Rodo X, Pascual M, Fuchs G, Faruque AS. ENSO and cholera: a nonstationary link related to climate change? *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12901-6.
7. Pascual M, Rodo X, Ellner S, et al. Cholera dynamics and El Niño-Southern oscillation. *Science* 2000; 289: 1766-9.
8. Guégan JF, Morand S, Poulin R. Are there general laws in parasite community ecology? The emergence of spatial parasitology and epidemiology. In: Thomas F, Renaud F, Guégan JF, eds. *Parasitism and ecosystems*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2005 (sous presse).
9. Kalnay E, Kanamitsu M, Kistler R, et al. The NCEP/NCAR 40-year reanalysis project. *Bull Am Meteorol Soc* 1996; 77: 437-71.
10. Sultan B, Labadi K, Guégan JF, Janicot S. Climate drives the meningitis onset in West Africa. *Plos-Med* 2005; 2: E6.

NOUVELLE

Stimulation de la biosynthèse des protéoglycanes : une nouvelle stratégie pour la réparation du cartilage articulaire

Narayanan Venkatesan, Jacques Magdalou, Patrick Netter, Sylvie Fournel-Gigleux, Mohamed Ouzzine

UMR CNRS 7561 - Université Henri Poincaré, Nancy 1, Laboratoire de Pharmacologie; Faculté de Médecine, BP 184, 54505 Vandœuvre-Nancy Cedex, France. ouzzine@medecine.uhp-nancy.fr

tion, douleur), mais ces prescriptions conventionnelles ne permettent pas d'arrêter sa progression. De plus, l'utilisation de ces médicaments expose au risque de manifestations indésirables, voire toxiques, qui limitent leur utilisation chronique. Dans ce

> Les maladies articulaires telles que l'arthrose sont la conséquence de processus mécaniques et biologiques qui concourent à la rupture de l'homéostasie du cartilage et, à terme, à la dégradation de la fonction articulaire et de ses propriétés biomécaniques (Figure 1). Les arthropathies touchent plus de 900 000 personnes dans le monde chaque année, et ont un coût important que l'on estime à plus de trois milliards d'euros. Ces maladies, à la fois chroniques et évolutives, ont une prévalence élevée chez les sujets âgés. Elles altèrent considérablement la qua-

lité de vie et sont une des principales causes de consultation médicale, de consommation médicamenteuse et d'invalidité.

Il n'existe pas actuellement de traitement efficace des lésions dégénératives du cartilage. La mise en place de prothèses représente le stade ultime de traitement de l'arthrose et les approches pharmacologiques proposées sont limitées. Un éventail de substances pharmacologiques (anti-inflammatoires, antalgiques) est utilisé pour soulager les symptômes de la maladie (inflamma-

contexte, les approches de bio-ingénierie tissulaire ouvrent des perspectives alternatives intéressantes dans le domaine de la réparation du cartilage, tissu incapable de se régénérer spontanément.

La perte d'homéostasie du cartilage est provoquée principalement par une production locale de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1), par les chondrocytes et les synoviocytes qui favorise à la fois la dégradation des constituants matriciels et l'inhibition de leur biosynthèse (Figure 1).

Plusieurs approches expérimentales visant à s'opposer aux effets délétères de l'IL-1 et du *tumor necrosis factor* α , les deux principales cytokines impliquées dans les maladies articulaires, ont été tentées. Ces stratégies, fondées sur l'administration de protéines recombinantes et sur l'expression par transfert de gène dans le chondrocyte ou dans le liquide synovial d'antagonistes ou de récepteurs solubles de cytokines, ont permis de ralentir la progression des lésions chez l'animal [1]. Une autre approche est de développer des stratégies réparatrices des lésions du cartilage. Nous avons choisi de privilégier des approches visant à stimuler la biosynthèse des constituants matriciels. Les phases précoces de l'arthrose sont caractérisées par une perte d'anabolisme des protéoglycanes, principalement l'agrécane, qui se traduit essentiellement par des modifications quantitatives et qualitatives de ses chaînes de glycosaminoglycanes (GAG). Ces perturbations conduisent à la détérioration progressive et finalement irréversible de la matrice cartilagineuse. La biosynthèse des chaînes de GAG revêt une importance biologique considérable en raison de leur rôle dans l'organisation structurale de la matrice des tissus conjonctifs et de leurs propriétés régulatrices liées à leur capacité d'interaction avec les facteurs de croissance et les cytokines [2].

La β 1,3-glucuronosyltransférase I chondrocytaire : importance stratégique et fonctionnelle dans la biosynthèse des GAG

Les voies de biosynthèse des GAG mettent en jeu l'action séquentielle de glycosyltransférases. Elles sont initiées par l'assemblage d'une séquence tétrasaccharidique commune d'ancrage fixée sur un squelette peptidique pour former une amorce glycopeptidique (GlcA β 1,3-Gal β 1,3-Gal β 1,4-Xyl β -O-sérine), à partir de laquelle s'effectue la polymérisation des deux principaux types de

chaînes de GAG (héparine/héparane-sulfates, chondroïtine/dermatane-sulfates) (Figure 2). La formation de cette séquence constituée par l'ajout successif de résidus glucidiques est catalysée par les enzymes suivantes: la O-xylosyltransférase I, la β 1,4-galactosyltransférase 7 (GalT-I), la β 1,3-galactosyltransférase 6 (GalT-II), et la β 1,3-glucuronosyltransférase I (GlcAT-I) [3]. Le transfert d'un résidu α GlcNAc ou β GalNAc sur l'acide glucuronique terminal initie la polymérisation, respectivement, des chaînes d'héparane-sulfates ou de chondroïtine-sulfates. Ces hétéropolysaccharides subissent des modifications par l'action conjointe d'épimérasés et de sulfotransférases, ce qui confère à la chaîne des GAG une complexité considérable et des fonctions variées. La GlcAT-I, en catalysant l'étape finale de la biosynthèse de l'amorce tétrasaccharidique des protéoglycanes, condi-

tionne la polymérisation ultérieure des chaînes et jouerait un rôle limitant dans la biosynthèse des GAG [4]. Ainsi, nous avons montré que la répression de l'expression de la GlcAT-I par des oligonucléotides anti-sens entraîne une diminution de la biosynthèse des GAG dans des explants de cartilage articulaire de rat [5]. Inversement, la surexpression du gène codant pour la GlcAT-I stimule la biosynthèse des protéoglycanes et s'oppose à l'effet délétère de l'IL-1 [6]. Nous avons surexprimé la GlcAT-I humaine au moyen d'un système de transfert de gène non viral dans des chondrocytes en culture primaire et dans des explants de cartilage *ex vivo*. L'expression efficace du transgène s'accompagne d'une augmentation significative de la biosynthèse et de l'accumulation des GAG matriciels. Nous avons montré que la stimulation de la biosynthèse des GAG par la GlcAT-I se traduit par une augmenta-

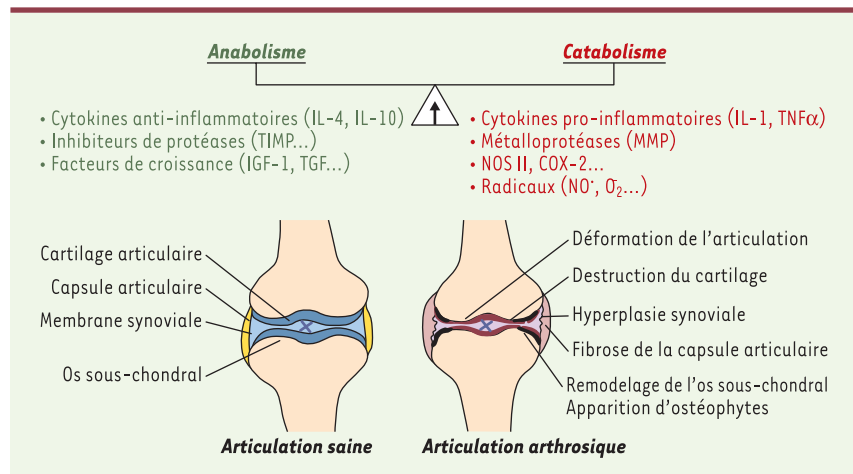


Figure 1. Rupture de l'homéostasie du cartilage. Lors de maladies dégénératives du cartilage, comme l'arthrose, il y a rupture de l'équilibre entre les processus de synthèse et de dégradation des composants de la matrice extracellulaire. La voie de dégradation est favorisée par l'action conjointe de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1) ou le *tumor necrosis factor* α (TNF- α), ainsi que par les événements liés à l'activation des gènes de l'inflammation IL-1-dépendants (cyclo-oxygénase-2, COX-2, NO synthase II, NOSII, production de radicaux libres), et à l'activation d'enzymes hydrolysant les macromolécules protéiques et polysaccharidiques (métalloprotéases et hyaluronidase). La dégradation des composés collagéniques est prévenue par des inhibiteurs de protéases tels que les *tissue inhibitor of matrix metalloproteases* (TIMP). Interviennent également des cytokines anti-inflammatoires, ainsi que les facteurs de croissance, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) et *tumor growth factor* (TGF), dans la stimulation de l'anabolisme. La rupture de l'homéostasie tissulaire entraîne la dégradation du cartilage accompagnée d'hyperplasie de la membrane synoviale, du remodelage de l'os sous-chondral et l'apparition d'ostéophytes. Ces processus entraînent une détérioration des propriétés mécaniques de l'articulation et sont à l'origine de douleurs.



tion du nombre et non de la longueur des chaînes polysaccharidiques, en particulier des chaînes de chondroïtine-sulfates, suggérant une structure normale de la matrice restaurée [6].

De façon intéressante, le transfert de l'ADNc codant pour la GlcAT-1 est capable de contrecarrer la déplétion en protéoglycanes produite par l'IL-1 et de préserver l'activité anabolique des chondrocytes en terme de synthèse des GAG. De plus, la surexpression de la GlcAT-1 permet de restaurer la synthèse des protéoglycanes dans des explants de cartilage après leur déplétion au préalable par un traitement à l'IL-1. Ces résultats suggèrent que la GlcAT-1 est capable de contrôler et de s'opposer à la détérioration du cartilage en termes

d'anabolisme des protéoglycanes et des GAG après action de l'IL-1.

Conclusions

Cette étude jette les bases d'une approche de transfert de gène pour promouvoir la réparation du cartilage au cours d'atteintes dégénératives. Le transfert de gènes permet de surexprimer dans les tissus articulaires des enzymes pouvant restaurer les composants polysaccharidiques et/ou des facteurs protéiques anti-cytokiniques recombinants capables de s'opposer à la dégénérescence matricielle. Cette stratégie pourra être combinée à l'utilisation de biomatériaux constitués de matrices polymériques. Il devrait ainsi être possible de développer de nouvelles approches d'in-

génierie tissulaire pour la conception de bio-systèmes originaux susceptibles de faciliter et de guider la cicatrisation du cartilage. ♦

Stimulation of proteoglycan synthesis towards cartilage repair

RÉFÉRENCES

1. Ghivizzani SC, Lechman ER, Kang R, et al. Direct adenovirus-mediated gene transfer of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha soluble receptors to rabbit knees with experimental arthritis has local and distal anti-arthritic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4613-8.
2. Wegrowski Y, Maquart FX. Involvement of stromal proteoglycans in tumour progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49: 259-68.
3. Gulberti S, Lattard V, Fondeur M, et al. Phosphorylation and sulfation of oligosaccharide substrates critically influence the activity of human β 1,4-galactosyltransferase 7 (GalT-1) and β 1,3-glucuronosyltransferase I (GlcAT-1) involved in the biosynthesis of the glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *J Biol Chem* 2005; 280: 1417-25.
4. Bai X, Wei G, Anjana S, et al. Chinese hamster ovary cell mutants defective in glycosaminoglycan assembly and glucuronosyltransferase-I. *J Biol Chem* 1999; 274: 13017-24.
5. Venkatesan N, Barré L, Benani A, et al. Stimulation of proteoglycan synthesis by glucuronosyltransferase-I gene delivery: a novel strategy to promote cartilage repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 18087-92.
6. Calabro A, Hascall VC, Midura RJ. Adaptation of FACE methodology for microanalysis of total hyaluronan and chondroitin sulfate composition from cartilage. *Glycobiology* 2000; 10: 283-93.

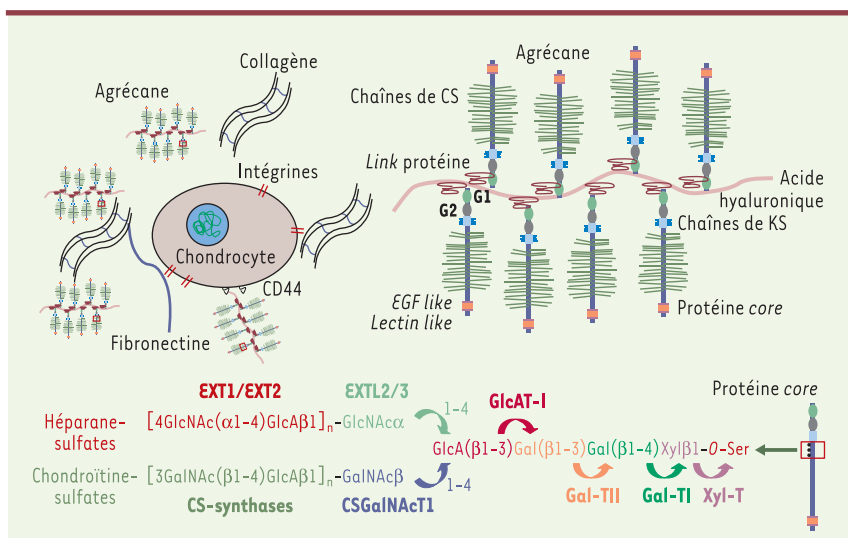


Figure 2. Principaux constituants de la matrice du cartilage et voies de biosynthèse des protéoglycanes. Le cartilage est un tissu avasculaire constitué de chondrocytes qui synthétisent une matrice extracellulaire dense principalement composée de fibres de collagène et de macromolécules polysaccharidiques, les protéoglycanes. L'agrécane est le principal protéoglycane de la matrice cartilagineuse où il joue un rôle essentiel dans les propriétés mécaniques et fonctionnelles de ce tissu. Il est formé d'une protéine porteuse (core) comprenant plusieurs domaines d'interaction avec d'autres constituants matriciels, des sites de fixation de chaînes de kératane-sulfates (KS) et de chondroïtine-sulfates (CS). Ces dernières, fortement chargées, permettent la rétention d'eau et sont responsables des propriétés de compression caractérisant le cartilage. La perte d'anabolisme des chondroïtine-sulfates de l'agrécane est un des événements précoces de la rupture de l'homéostasie du cartilage. La biosynthèse de ces chaînes fait appel à un réseau de glycosyltransférases, dont la β 1,3-glucuronosyltransférase (GlcAT-1), qui catalyse une réaction située à la charnière entre la voie de synthèse des chaînes d'héparane-sulfates et de chondroïtine-sulfates. Xyl-T: xylosyltransférase; Gal-TI: β 1,4-galactosyltransférase 7; Gal-TII: β 1,3-galactosyltransférase 6; EXT1/EXT2: *exostosine gene 1 and 2*; EXT2/3: *exostosine like gene 2 and 3*.