

## **L'action des RAR (Récepteurs de l'Acide Rétinoïque) dans le déraillement de l'ossification hétérotopique**

*Frederick S. Kaplan & Eileen M. Shore*

*On sait que les Récepteurs de l'Acide Rétinoïque (RAR) peuvent empêcher la chondrogénèse, mais leur capacité à bloquer la construction cartilagineuse dans le cas de l'ossification endochondrale hétérotopique n'a pas encore été explorée. Une étude sur les souris démontre que les RAR ont un potentiel d'inhibition de l'ossification endochondrale hétérotopique, ouvrant un potentiel thérapeutique chez les personnes souffrant de cette affection.*

L'ossification endochondrale hétérotopique (HEO en anglais), désignant la formation d'os dans les tissus mous par construction cartilagineuse, est une affection qui expose ceux qui en sont atteints à une vie marquée par la souffrance et le handicap. Les prédispositions à la HEO sont très variées. Allant de la FOP (**F**ibrodysplasie **O**ssifiante **P**rogressive), maladie génétique extrêmement rare, à des atteintes relativement courantes tels que : traumatismes sportifs, poses de prothèses articulaires (hanche, genou...) traumatismes crâniens, infarctus, paralysies, blessures de guerre, valvulopathies cardiaques avancées. Dans toutes ces circonstances, la métamorphose de tissus conjonctifs en os hétérotopique par un procédé d'ossification endochondrale a pu être observée.

Les conditions de l'apparition de la HEO sont semblables à celles de la formation du squelette durant l'embryogenèse mais différentes dans son déclenchement, issu d'une réaction inflammatoire. L'inflammation provoque une destruction des tissus et l'activation de *cellules souches mésenchymateuses (MSCs en anglais)* qui, réagissant au signal de protéines morphogénétiques osseuses (BMP en anglais) en surnombre, se différencient pour construire un second squelette.

Les tentatives de prévention ou de traitement de la HEO ont, jusqu'à présent, suscité beaucoup d'espoirs déçus et de frustrations. Les prescriptions de médicaments stéroïdiens et non stéroïdiens ont eu des

effets contradictoires, très probablement parce que les épisodes inflammatoires qui déclenchent les poussées de HEO n'ont pas de manifestation clinique visible avant la constatation de l'apparition du nouveau matériau osseux. L'irradiation ainsi que la prise de bisphosphonates à haute dose ont un champ d'application limité, pour un fort potentiel d'effets secondaires à long terme. De plus, le potentiel de composé de type *Dorsomorphine*, petites molécules inhibant la transduction du signal des récepteurs BMP, est jusqu'à présent limité par le caractère non spécifique des molécules employées, leur incapacité à éradiquer complètement la HEO, la rechute observée dans les expérimentations animales après l'arrêt du traitement et une multitude d'effets collatéraux. Chez les patients atteints par une forme sporadique de la HEO, la formation osseuse peut être extraite par voie chirurgicale, même si le taux de récurrence reste élevé. Chez ceux atteints par la FOP, la chirurgie est absolument proscrite, toute lésion musculaire provoquant la formation de matériau osseux. La HEO ne bénéficie donc pas encore, à ce jour, d'un protocole thérapeutique efficace et satisfaisant.

Dans une étude référence sur ce problème, publiée dans « **Nature Medicine** », *Shimono et al.*<sup>8</sup> font état d'une nouvelle approche visant à bloquer l'apparition de la HEO : agir au cours ou à l'issue de l'épisode inflammatoire induisant une poussée de HEO, plutôt que sur les facteurs d'induction de cet épisode inflammatoire. Les auteurs de cette étude s'appuient sur l'observation confirmée que l'acide rétinoïque est un puissant agent tératogène de la construction du squelette qui inhibe la chondrogénèse. Une propriété essentielle qui peut être employée pour « saboter » la chondrogénèse hétérotopique avant que le stade d'une HEO handicapante ne soit atteint. Les études *in vitro* et sur les souris démontrent qu'aux stades préchondrogénique et chondrogénique, la HEO est extrêmement sensible aux effets inhibant des Récepteurs de l'Acide Rétinoïque- $\gamma$  (*RAR-\gamma*), bloquant les signaux des Protéines Morphogénétiques Osseuses (BMP) et le potentiel ossifiant des cellules progénitrices. Ces découvertes ouvrent la voie de nouveaux traitements pour dévier ou réduire l'évolution de la HEO comme de la FOP.

Dans leurs expériences<sup>8</sup> menées sur les souris, les auteurs de la recherche ont pratiqué une approche complète de la stimulation de la HEO<sup>3,4,6,7</sup> utilisant l'implantation génétique de la MSC (Cellules Souches Mésenchymateuses), l'induction de HEO au niveau des Protéines Morphogénétiques Osseuses (BMP) et un modèle de souris transgéniques atteintes de la FOP. Ces études ont montré que les agonistes *RAR-\gamma* sont de puissants inhibiteurs de la HEO. Fait marquant,

lorsque les agonistes *RAR-γ* sont employés de manière discontinue aucune rechute n'est observée, ce qui permet d'espérer que l'effet des agonistes *RAR-γ* serait irréversible. En outre, les agonistes *RAR-γ* se sont avérés efficaces à bloquer la HEO quand la durée du traitement a été prolongée jusqu'à la phase fibroproliférative de la préchondrogénèse, sans inclure cependant la phase d'ossification.

Qu'il s'agisse d'un adulte souffrant d'un traumatisme crânien ou d'un enfant subissant une poussée de FOP, la plupart du temps les nouveaux épisodes de HEO ne sont pas décelables cliniquement avant que la lésion préchondrogénique fibroproliférative ne soit formée, stade pour le moment hors de portée de tout traitement actuellement disponible, et qui est probablement atteint environ 10 jours après la phase d'induction inflammatoire<sup>1,3,4,7</sup>. Les découvertes des travaux de *Shimono et al.*<sup>8</sup> font naître l'espoir qu'un blocage efficace et sur le long terme de la HEO peut être possible, même une semaine ou plus après les épisodes inflammatoires, une réussite sans précédent ni équivalent par d'autres classes de médicaments. Il faut noter que les auteurs de cette étude démontrent que les agonistes *RAR-γ* parviennent à rediriger les signaux malins, envoyés aux cellules souches mésenchymateuses (MSCs) préchondrogéniques, vers une famille de cellules souches d'ordre non osseux. Observation ouvrant un champ vaste d'applications dans les domaines de l'oncologie du squelette, de la biologie vasculaire ou l'ingénierie tissulaire, et l'espoir, par exemple, d'altérer l'évolution de tumeurs chondrogéniques, de bloquer la HEO qui apparaît au stade final des valvulopathies cardiaques ou de l'athérosclérose, ou encore produire génétiquement de très précises pièces de rechanges chondro-osseuses ?

Pris dans leur ensemble, les travaux de *Shimono et al.*<sup>8</sup> constituent un véritable tour de force pour isoler une classe puissante de molécules ouvrant la voie d'un traitement par voie orale qui pourra bloquer la HEO en inhibant le processus de construction cartilagineuse, transformant les cellules souches malignes mésenchymateuses vers un destin plus bénin de tissu mou, tout en évitant l'effet de rechute observé dans les autres classes de traitements expérimentés.

Les découvertes remarquables de cette étude ont mis en lumière la problématique de la biologie de la HEO et la faculté des agonistes *RAR-γ* à dévier la progression de cette métamorphose handicapante, et, plus important encore, le rôle des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) qui envoient un signal spécifique<sup>2-4,6</sup> pour la construction de l'os hétérotopique.

Comment les agonistes *RAR-γ* parviennent-ils à détériorer la HEO à partir d'une forme constitutivement active de récepteurs BMP de type 1, comme le cas de la FOP, ou dans le modèle transgénique de souris de type FOP dans lequel la forme constitutivement active du récepteur ACVR1 (autrement nommé ALK2) est conditionnellement activée par l'inflammation ? La réponse réside, au moins en partie, dans un enchaînement d'actions insolite. Les auteurs démontrent que les agonistes *RAR-γ* ont une capacité de régulation post-translationnelle des signaux des BMP en mettant en avant la dégradation de la régulation protéosomique du signal spécifique des protéines morphogénétiques osseuses (BMP), particulièrement les protéines *Smads* phosphorylées (molécules de signalisation en aval des récepteurs BMP), une découverte corroborée par une autre étude récente<sup>11</sup>.

Les auteurs de l'étude émettent l'hypothèse que le signal des *RAR-γ* stimule le signal des *Wnt-β-catenine*, et que ce signal *Wnt-β-catenine* auraient une faculté puissante à bloquer la chondrogénèse<sup>12,13</sup>. Les agonistes *RAR-γ* pouvant, de ce fait, saboter le processus de construction cartilagineuse dans la HEO en bloquant l'émission des signaux des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) et stimulant en même temps le signal *Wnt-β-catenine* au niveau des cellules préchondrogéniques et chondrogéniques. (**figure 1**)

Bien que les implications thérapeutiques de ces travaux dans la prévention et le traitement des formes sporadique ou progressive de la HEO soient considérables, des réserves cliniques sont émises. Tout d'abord, les agonistes *RAR-γ*, comme les acides ligands trans-rétinoïques, sont tératogènes, et leur usage chez les femmes enceintes doivent être très strictement surveillés<sup>7</sup>. Ensuite, les auteurs de ces études prévoient que ces agonistes *RAR-γ* peuvent avoir pour effet de ralentir la construction endochondrale en cas de fracture, et suggèrent une applicabilité limitée chez les personnes souffrant de complications de fractures en plus des lésions provoquées par leur HEO, comme il en existe chez les soldats ou les civils polytraumatisés. Troisièmement, les agonistes *RAR-γ* ayant un effet négatif reconnu sur la construction cartilagineuse, des études complémentaires sur des souris affectées du gène de la FOP seront nécessaires avant la prescription de traitements à long terme chez les enfants. Cependant, comme *Shimono et al.*<sup>8</sup> l'indiquent, les agonistes *RAR-γ* font déjà l'objet d'essais cliniques dans le cadre d'autres troubles, ce qui accélérera certainement leur validation pour le traitement de la HEO.

Il est difficile de trouver des molécules ciblées pour des maladies intraçables. L'élaboration de thérapies ciblées et efficaces requiert autant de subtilité que de bonne fortune. L'étude de *Shimono et al.*<sup>8</sup> combine les deux. Elle identifie les agonistes *RAR-γ* comme une classe de composants pouvant radicalement bloquer la chondrogénèse induite par les signaux émis par les Protéines Morphogénétiques Osseuses (BMP) facteurs de la construction cartilagineuse observée dans la HEO. La beauté de cette approche est qu'elle ne cible pas seulement les signaux mais plutôt le processus pathogène spécifique de métamorphose tissulaire provoquant ces signaux spécifiques et, de ce fait, cette maladie invalidante.

Les auteurs ont identifié une nouvelle et puissante classe de composants pour dévier la construction cartilagineuse de la HEO. Sans cette construction cartilagineuse, il n'y a pas de HEO. Avec un peu de travail supplémentaire, ces molécules pourront faire l'objet d'essais cliniques chez des patients qui attendent désespérément des réponses cliniques.

**Nature Medicine**, Volume 17, Number 4, April 2011 – Traduction Français CD Mars 2012 – pour [www.fopfrance.fr](http://www.fopfrance.fr)

*Les auteurs ci-dessous ne déclarent pas d'intérêts financiers concurrents.*

1. Pignolo, R.J. *et al. Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 3, 261–266 (2005).
2. Shore, E.M. *et al. Nat. Genet.* 38, 525–527 (2006); erratum 39, 276 (2007).
3. Kaplan, F.S. *et al. Cytokine Growth Factor Rev.* 20, 399–407 (2009).
4. Shore, E.M. & Kaplan, F.S. *Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 518–527 (2010).
5. Mohler, E.R. III *et al. Circulation* 103, 1522–1528 (2001).
6. Medici, D. *et al. Nat. Med.* **16**, 1400–1406 (2010).
7. Hong, C.C. *et al. Cytokine Growth Factor Rev.* 20, 409–418 (2009).
8. Shimono, K. *et al. Nat. Med.* 17, 454–460 (2011)
9. Zasloff, M.A. *et al. Clin. Orthop. Relat. Res.* 346,121–129 (1998).
10. Hoffman, L.M. *et al. J. Cell Biol.* 174, 101–113 (2006).
11. Sheng, N. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107,18886–18891 (2010).
12. Kennedy, K.A.M. *et al. BMC Biol.* 7, 67 (2009).
13. Yasuhara, R. *et al. J. Biol. Chem.* 285, 317–327(2010).

**Figure 1**

Les agonistes RAR- $\gamma$  inhibent l'échafaudage cartilagineux de la HEO. Le processus de HEO comporte deux grandes phases: une phase catabolique de l'inflammation et de destruction des tissus suivie d'une phase anabolique de néogenèse tissulaire impliquant la formation d'un échafaudage transitoire cartilagineux et son remplacement par de l'os hétérotopique mature. Un élément clé de toutes les HEO est la formation d'un échafaudage transitoire cartilagineux qui est sous le contrôle des signaux spécifiques BMP et Wnt- $\beta$ -caténine. Shimono et al.<sup>8</sup> montrent que les agonistes RAR- $\gamma$  inhibent le signal BMP et suggèrent qu'ils stimulent le signal Wnt- $\beta$ -caténine dans les cellules qui construisent l'échafaudage cartilagineux, ce qui ébranle le pont et fait dérailler la HEO. Les agonistes RAR- $\gamma$  peuvent reprogrammer les MSCs (cellules souches mésenchymateuses) en des tissus mous non destinés à la HEO, afin de sauvegarder de manière efficace le train dans la station « muscle squelettique » si il n'a pas encore atteint le pont. La longueur du train représente le constat bien établi que les étapes contiguës de la HEO se produisent simultanément dans différents domaines anatomiques de la lésion.

FP : les cellules fibroprolifératives;

CP : les cellules progénitrices cartilagineuses ;

CH : les chondrocytes;

OB : les ostéoblastes.

