

Les nerfs sensoriels réglementent le système immunitaire inné et amplifient l'ossification hétérotopique

Frederick S. Kaplan, MD
Robert J. Pignolo, MD, Ph.D.
Eileen M. Shore, Ph.D.

Du Centre de recherche sur la FOP et des troubles associés;
Perelman School of Medicine de l'Université de Pennsylvanie

Juillet, 2011

*Dans la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) et les troubles courants associés d'Ossification Hétérotopique (OH), les nerfs sensoriels régulent le système immunitaire inné et amplifient la formation d'os hétérotopique. La substance P, une chaîne de 11 acides aminés neurotransmetteurs et une puissante protéine neuro-inflammatoire, joue un rôle clé dans cette métamorphose et fournit un lien critique entre la branche sensitive du système nerveux et le système immunitaire inné dans l'induction et l'amplification des OH. Le dysfonctionnement de l'innervation sensorielle du système immunitaire inné est dépendante du signal BMP et dévoile une myriade imprévue de nouvelles cibles pour le traitement de la FOP et des troubles associés de OH. Ce travail établit un mécanisme commun qui souligne l'induction de la lésion pour la quasi totalité des formes d'OH, y compris pour un traumatisme crânien et de la moelle épinière, pour des lésions du nerf périphérique, pour une blessure sportive, pour une prothèse totale de hanche et dans le cas de la FOP. Ces nouvelles découvertes ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension des OH qui sont explorées dans deux articles complémentaires, publiés dans l'édition en ligne de Juillet 2011 du **Journal of Cellular Biochemistry**.*

L'Ossification Hétérotopique (OH), la formation osseuse extra squelettique, est couramment associée à des lésions des nerfs périphériques, de la moelle épinière ou du cerveau. Et pourtant, une nette relation de causalité entre l'OH et le système nerveux avait échappé à la recherche médicale (1) jusqu'à aujourd'hui. Une nouvelle étude scientifique collaborative entre l'Université Northwestern et l'Université de Pennsylvanie (2), et une étude complémentaire de l'Université Baylor (3) - toutes deux publiées dans l'édition en ligne de Juillet 2011 du **Journal of Cellular Biochemistry** – lèvent le voile noir qui frappaient les médecins et les scientifiques depuis plus d'un siècle, et place la FOP dans le focus de cette découverte étonnante.

Tous ceux qui souffrent de la FOP savent que la progression de la maladie peut être déclenchée par une lésion mineure des tissus et que ces poussées peuvent être douloureuses. Ce qui n'était pas connue, jusqu'à présent, est que les mêmes nerfs sensoriels qui transportent les signaux de douleur au cerveau, amplifient également la réponse inflammatoire qui conduit à des « explosions » catastrophiques de nouvelles formations osseuses.

Les études de deux groupes indépendants de chercheurs brossent un tableau large et complet de l'image d'un système nerveux périphérique hors de contrôle, attisant les flammes de l'inflammation et amplifiant la réponse de l'organisme à une lésion dans les formes ordinaires d'OH ainsi que dans le cas de la FOP. Les études établissent un mécanisme commun de formation de la lésion pour les formes sporadiques d'OH y compris pour un traumatisme crânien et de la moelle épinière, pour une lésion du nerf périphérique, pour une blessure sportive, pour une prothèse totale de la hanche et dans le cas de la FOP.

Ensemble, les deux études ont utilisé quatre modèles de souris avec des formes différentes d'OH et ont également étudié les débuts d'une lésion provoquée par une biopsie sur des spécimens atteints de la FOP. L'immense pouvoir scientifique de ces études découle de l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés, des souris knock-out, conçus pour étudier les points de relais critiques dans la voie neuro-inflammatoire.

L'histoire commence avec le nom mystérieux et original d'un récepteur des canaux cationiques TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) situé sur les terminaisons nerveuses sensorielles des muscles blessés et d'autres tissus conjonctifs mous. La réponse de ce récepteur dérape très tôt quand des blessure sur des tissus mous produisent des prostaglandines et des bradykinines qui déclenchent la protéine morphogénétique osseuse (BMP), qui elle-même sensibilise le récepteur de canal cationique pour libérer un flot d'ions de calcium et de magnésium qui se déplacent dans le nerf sensitif comme un signal électrochimique. Une partie de ce signal entre la moelle épinière et se poursuit jusqu'au cerveau, provoquant la sensation de douleur. Toutefois, l'OH est induite quand l'autre partie du signal atteint le noyau des cellules nerveuses sensorielles dans les ganglions de la racine dorsale près de la moelle épinière et déclenche les neurones sensoriels pour fabriquer et libérer la substance P, une puissante protéine neuro-inflammatoire. Un flot de la substance P se déplace ensuite vers le bas du nerf et est libéré à la terminaison nerveuse dans le muscle touché où il se lie à des récepteurs de la substance P (NK1R) sur les mastocytes des tissus. Une fois lié aux mastocytes, la substance P provoque la libération de l'inflammation induite et de l'œdème générant les réactions chimiques qui causent l'emballement de la réponse inflammatoire innée attisant les flammes de l'OH (4) (figure 1)

Les expériences pharmacologique et en génie génétique sur les souris OH montrent que le blocage de n'importe quel point de contrôle majeur de la voie du nerf sensitif (le canal ionique TRPV1, les cellules ganglionnaires de la racine dorsale, le gène de la préprotachykinine (PPTA) codant la substance P, le récepteur neurokinine 1 (NK1R; le récepteur de la substance P), les mastocytes des tissus où s'expriment le NK1R, ou le gène c-kit requis pour le développement des mastocytes) restreint ou abolit l'OH. Ainsi, lorsque la porte coupe-feu du système nerveux sensoriel système est fermée, la réponse immunitaire innée est éteinte et l'OH cesse.

L'innervation neurologique du système immunitaire inné est un système complexe de rétroaction qui permet au corps de faire monter en puissance une réponse inflammatoire en cas de besoin, mais il vérifie aussi qu'elle ne devienne pas fou. Dans un article récent intitulé «*Ancient Neurons Regulate Immunity*», Kevin J.

Tracey écrit: « Un principe général est que le contrôle neurologique d'un système fournit un cadre réglementaire qui peut-être affiné au fil du temps et l'espace (5). » Un tel mécanisme permet probablement de réglementer l'équilibre entre la lutte contre l'infection ou la cicatrisation des plaies d'une part, et de contrôler un emballement du système immunitaire inné qui pourrait tuer l'hôte d'autre part. Toutefois, la complexité a un prix. Quand un tel système se dérègle, des processus pathologiques comme l'OH et la FOP surviennent. Dans un corps en bonne santé, le système fonctionne et régule à la baisse l'inflammation plutôt que de l'amplifier. Bien que les détails sur le contrôle neurologique du système immunitaire inné soient encore à établir, il est clair que l'hyperactivité du signal BMP transforme une fonction normale de « porte coupe-feu » en une porte qui ne se ferme pas et permet la propagation de l'incendie, sabotant l'intégrité de l'organisme d'une souris ou d'un homme.

Pris dans leur ensemble avec d'autres découvertes récentes, ces deux études élargissent le répertoire des récepteurs cellulaires qui peuvent être ciblés pour le traitement d'OH en général et pour la FOP en particulier. Pour les personnes ayant une forme classique de FOP, la mutation responsable dans le gène ACVR1 est en amont de toutes les manifestations de la FOP (6, 7). Loin en aval se situe le gène du récepteur de l'acide rétinoïque gamma (RAR- γ), un récepteur nucléaire qui régule le sort des cellules progénitrices chondro osseuses vraisemblablement impliquées dans le processus inflammatoire (8). Ces deux récepteurs sont des cibles pour un traitement de l'OH, et un travail intense est en cours pour ces deux scénarios (9, 10). A ces objectifs déjà identifiés, nous pouvons maintenant ajouter TRPV1, un récepteur des canaux cationiques qui s'expriment dans les neurones sensoriels primaires, et NK1R, un récepteur couplé aux protéines G et exprimé dans les mastocytes des tissus. Cette liste croissante de récepteurs fournit un répertoire tangible de cibles pour le traitement de la FOP et d'autres formes sporadiques d'OH. Il y en aura certainement d'autres.

Ces deux nouvelles études ont des implications énormes pour toutes les formes d'OH. Que signifient-elles concrètement pour les personnes atteintes de la FOP? Bien que déclanchée par une mutation de nucléotide simple dans un seul gène (ACVR1) (6), la FOP est un trouble extrêmement complexe de métamorphose des tissus qui implique des déclencheurs environnementaux (7), un dérèglement du système neuro-immunitaire (2, 3) et une réponse vasculaire des cellules souches qui conduit à la désactivation de l'OH (11, 12). La solution à la FOP, et probablement à toutes les formes communes d'OH, impliquera une approche « multi-facettes » qui tiendra compte des objectifs multiples qui régulent les événements critiques dans l'évolution d'une lésion. Les dernières études donnent un aperçu novateur d'un système neuro-immunitaire détraqué, et quelques pistes très excitantes sur la façon de le restaurer.

Figure 1. Les voies neuro-inflammatoires de l'ossification hétérotopique.

Ce schéma représente les principales voies neuro-inflammatoires décrites dans le texte d'accompagnement.

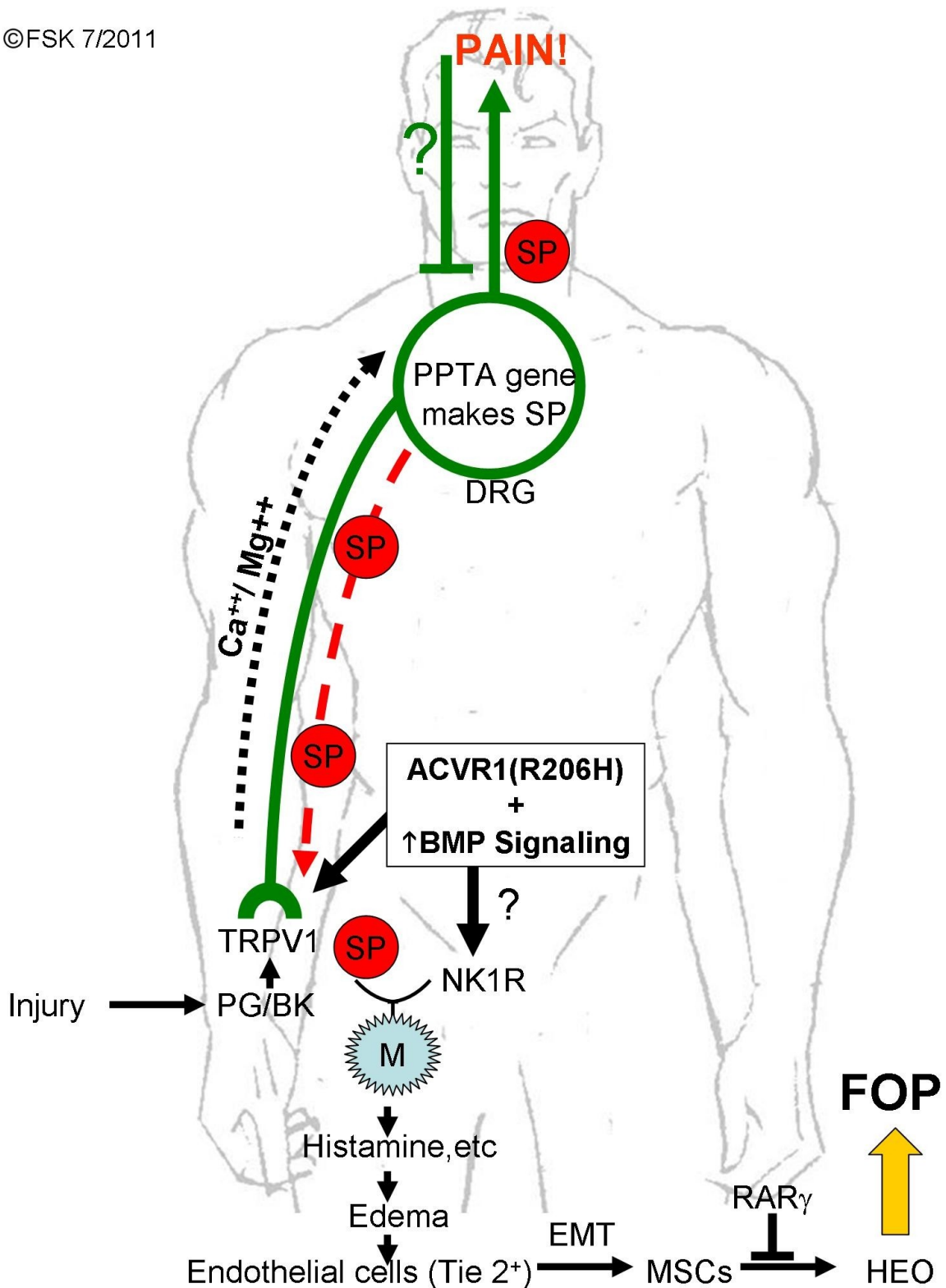
Légende :

- **PG / BK** : *Prostaglandines/ Bradykinines*, molécules inflammatoires qui sont libérées dans la zone de blessure des tissus mous.
- **TRPV1** : *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, un récepteur de canaux de cations calcium/magnésium (**Ca⁺⁺/Mg⁺⁺**) exprimé aux bornes des neurones sensoriels primaires.
- **PPTA** : *Préprotachykinine*, le gène qui génère la substance P (**SP**) et plusieurs autres neuropeptides inflammatoires.
- **DRG** : Ganglions de la racine dorsale, groupes de cellules nerveuses sensorielles primaires (situées près de la moelle épinière) localisé à chaque niveau spinal, site où la substance P est produite, et site d'où la douleur et les signaux de température entrent dans le système nerveux central.
- **ACVR1 (R206H)** : La mutation FOP. L'accroissement du BMP signalant que les résultats de FOP (et probablement d'autres formes sporadiques de HO) sensibilise le récepteur TRPV canal cationique et probablement aussi augmente la synthèse de NK1R.
- **NK1R** : *Récepteur Neurokinine 1* (le récepteur de surface cellulaire pour la substance P), exprimé sur de nombreuses cellules inflammatoires, et plus particulièrement les mastocytes et les macrophages (**M**).
- Un sous groupe de cellules endothéliales est converti en cellules souches mésenchymateuses (**MSCs**) dans une transition endothélialo-mésenchymateuse (**EMT**), sous l'influence de l'inflammation et du gène FOP (Décrite en détail dans le 20^{ème} rapport annuel du *FOP Collaborative Research Program*).
- Les **MSCs** se transforment en cartilage et en cellules osseuses par un procédé endochondral d'ossification hétérotopique (**HEO**), un processus régulé négativement par les **RAR-γ** (également décrit en détail dans le 20^{ème} rapport annuel du *FOP Collaborative Research Program* d'avril 2011).
- En vert : fibres nerveuses.
- En bleu : cellules mastocytes et macrophages.
- En lignes pointillées : transport de produits chimiques ou neurotransmetteurs.
- « Bords arrondis » : récepteurs.
- Flèches : stimulation.
- « Bords francs » : inhibition.
- ? : Une des voies possibles.

Figure 1. Les voies neuro-inflammatoires de l'ossification hétérotopique.

Ce schéma représente les principales voies neuro-inflammatoires décrites dans le texte d'accompagnement.

©FSK 7/2011



Références

1. Pignolo RJ, Foley KL. Nonhereditary heterotopic ossification. **Clin Rev Bone and Mineral Metab** 3:261-266, 2005.
2. Kan L, Lounev VY, Pignolo RJ, Duan L, Liu Y, Stock SR, McGuire TL, Lu B, Gerard NP, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. Substance P signaling mediates BMP dependent heterotopic ossification. **J Cellular Biochemistry** (Epub ahead of print. July, 2011)
3. Salisbury E, Rodenberg E, Sonnet C, Hipp J, Gannon F, Vadakkan T, Dickinson M, Olmsted-Davis EA, Davis AR. Sensory nerve induced inflammation contributes to heterotopic ossification. **J Cellular Biochemistry** (Epub ahead of print. July, 2011)
4. Gannon FH, Glaser DL, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Human Pathology** 32: 842-848, 2011
5. Tracey KJ. Ancient neurons regulate immunity. **Science** 332: 673-674, 2011.
6. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizbera JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nature Genetics** 38: 525-527, 2006.
7. Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. The FOP metamorphogene encodes a novel type I receptor that dysregulates BMP signaling. **Cytokine Growth Factor Reviews** 20: 399-407, 2009
8. Shimono K, Tung W, Macolino C, Chi AH, Didizian JH, Mundy C, Chandraratna RA, Mishina Y, Economoto-Iwamoto M, Pacifici M, Iwamoto M. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. **Nature Medicine** 17: 454-560, 2011
9. Hong CC, Yu PB. Applications of small molecule BMP inhibitors in physiology and disease. **Cytokine Growth Factor Reviews** 20: 409-418, 2009
10. Kaplan FS, Shore EM. Derailing heterotopic ossification and RARing to go. **Nature Medicine** 17: 420-421, 2011.
11. Lounev V, Ramachandran R, Wosczyzna MN, Yamamoto M, Maidment ADA, Shore EM, Glaser DL, Goldhamer DJ, Kaplan FS. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic ossification. **J Bone Joint Surg Am** 91: 652- 663, 2009.
12. Medici D, Shore EM, Lounev VY, Kaplan FS, Kalluri R, Olsen BJ. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. **Nature Medicine** 16:

The Northwestern University/University of Pennsylvania study was supported by a Cali Developmental Research Grant (to Lixin Kan) from The Center for Research in FOP and Related Disorders at The University of Pennsylvania, and by The International FOP Association (IFOPA), The Ian Cali Endowment, The Weldon Family Endowment, The Isaac and Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine, The Rita Allen Foundation, and The National Institutes of Health.

The Baylor University study was supported by The United States Department of the Army, The American Heart Association, The National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and The National Institutes of Health. Co-authors, Frank Gannon and Elizabeth Olmsted-Davis were former fellows in The FOP Research Laboratory at The University of Pennsylvania, and are presently on the medical faculty at Baylor University.