

# L'IL-1 $\beta$ JOUE-T-ELLE REELLEMENT UN ROLE DANS LA PATHOGENIE DE L'ARTHROSE ?

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



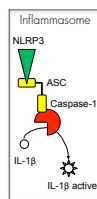
## INFLAMMASOME et ARTHROSE

Programme : Physiopathologie des Maladies Humaines, 2006

Coordinateur : Pr Berenbaum, UR4, UPMC, Paris

### Contexte

La découverte d'un traitement efficace de l'arthrose représente un enjeu majeur pour la prochaine décennie. L'arthrose se caractérise surtout par une perte progressive du cartilage articulaire. Les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1 $\beta$ , semblent jouer un rôle essentiel dans l'arthrose.

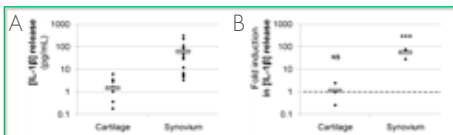


Récemment, la découverte de "l'inflammasome" pourrait expliquer la sécrétion d'IL-1 $\beta$  décrite durant la dégradation cartilagineuse. Il s'agit d'un complexe multi-protéique dont les NLRP sont les protéines centrales. L'ASC relie les NLRP à la caspase-1, responsable dans le complexe du clivage du précurseur d'IL-1 $\beta$ .

**Objectifs** Etudier l'expression des différents composants de l'inflammasome dans l'articulation et comprendre le rôle de l'inflammasome dans la destruction articulaire.

### Résultats

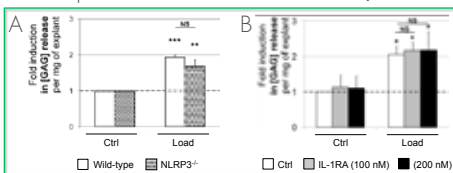
- L'IL-1 $\beta$  est peu présente dans le cartilage arthrosique.
- Malgré l'expression des composants de l'inflammasome dans les chondrocytes, le cartilage ne produit pas d'IL-1 $\beta$ .



**A.** Des explants de cartilage et de membrane synoviale de 15 patients arthrosiques ont été analysés. Un dosage ELISA a été utilisé pour mesurer la concentration d'IL-1 $\beta$  soluble libérée dans le milieu en 24 h par les explants.

**B.** Pour 4 des patients analysés, 1  $\mu$ g/mL de LPS a été ajouté au milieu avant l'incubation de 24 h. La quantité d'IL-1 $\beta$  libérée par les explants traités au LPS a été normalisée par rapport aux explants non-traités correspondants. Chaque valeur est représentée sous forme de point, la valeur moyenne par une barre.

- *Ex vivo*, la compression cyclique induit la dégradation d'explants de cartilage murins, caractérisée par l'augmentation de la libération de glycosaminoglycannes (GAG).
- Indépendamment de NLRP3 et d'IL-1 $\beta$ .

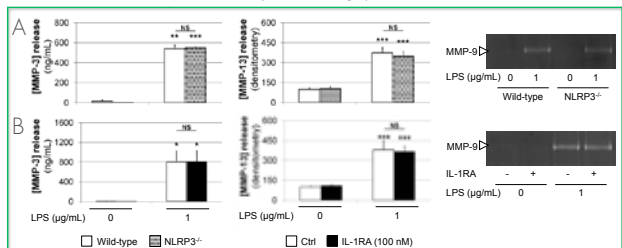


Des explants de cartilage costal de souris ont été soumis à une compression de 24h. Un dosage colorimétrique a été utilisé pour mesurer la concentration de GAG libérés dans le milieu.

La quantité de GAG libérés par les explants comprimés a été normalisée par rapport aux explants non-comprimés correspondants (moyenne  $\pm$  SEM).

→ *In vitro*, le LPS induit un phénotype pro-dégradatif dans les chondrocytes articulaires murins en culture primaire, caractérisé par l'augmentation de l'expression et de la sécrétion des MMP-3, MMP-9 et MMP-13.

- Ce phénotype pro-dégradatif est indépendant
  - de NLRP3 (souris NLRP3 $^{-/-}$ )
  - de la caspase-1 (inhibiteur pharmacologique)
  - de l'action d'IL-1 $\beta$  (inhibiteur pharmacologique)



Des cultures primaires de chondrocytes articulaires de souris ont été soumises à un traitement de 24h par 1  $\mu$ g/mL de LPS. Un dosage ELISA a été utilisé pour mesurer la concentration de MMP-3 libérée dans le milieu. La libération de MMP-13 a été détectée par Western-blot (analyse semi-quantitative par densitométrie) et la libération de MMP-9 par zymographie en gélatine.

**A.** La réponse de chondrocytes de souris sauvages et de souris déficientes pour NLRP3 ont été comparées.  
**B.** Un antagoniste de l'IL-1 $\beta$  (IL-1RA) a été ajouté au milieu de culture. De la même façon, nous avons montré que l'ajout d'un inhibiteur de caspase-1 (Z-YVAD-FMK 10  $\mu$ M) n'avait pas d'effet. Les graphes représentent les valeurs moyennes obtenues  $\pm$  SEM.

Analyse statistique sur au moins n = 3 expériences indépendantes : \*\*\* p<0.001, \*\* p<0.01, \* p<0.05, NS non-significatif

### Conclusions et Perspectives

Nous avons mis en évidence que les chondrocytes possédaient bien les composants de l'inflammasome, mais ne produisaient pas la cytokine IL-1 $\beta$  sous sa forme active. Nos résultats tendent à montrer que l'inflammasome n'est pas un élément nécessaire au comportement pro-dégradatif des chondrocytes. En outre, nos conclusions remettent en question le dogme selon lequel l'IL-1 $\beta$  serait un acteur crucial dans le processus de l'arthrose. Une étude clinique négative sur les effets d'IL-1RA menée parallèlement à notre travail renforce d'ailleurs cette hypothèse. Nous nous tournons donc actuellement vers la recherche d'autres cibles thérapeutiques, indépendantes d'IL-1 $\beta$ .

**Publications** Bougault, Gosset, Houard, Sellam, Salvat, Berenbaum, Jacques. ① "A limited role for the IL1 $\beta$  in osteoarthritis : Inflammasome- and IL1 $\beta$ -independent pro-degradative response of chondrocytes" (Article soumis) ② "Cartilage degradation in OA : a limited role for IL-1 $\beta$ ". 2011. *Osteoarthritis Cartilage* (Résumé de congrès OARSI et SFR, 2011)

### CONTACTS :

Francis.berenbaum@sat.aphp.fr  
Claire.jacques@snv.jussieu.fr  
Carole.bougault@snv.jussieu.fr

