Effets régulateurs de protéases dans l'inflammation articulaire

Autor(en): **Vischer, T.L.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **35 (1979)**

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-309099

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 35, 345-350 (1979)

Division de rhumatologie, Département de Médecine, Hôpital Cantonal (Beau-Séjour)
Genève

EFFETS REGULATEURS DE PROTEASES DANS L'INFLAMMATION ARTICULAIRE

T.L. VISCHER*

Summary

The role of proteases in the stimulation of cells participating in a chronic inflammatory reaction is reviewed. Several neutral proteases stimulate B lymphocytes to produce both specific and unspecific antibodies and such enzymes can replace, at least in vitro, T-helper cells. Proteases might influence macrophages as well, by a MIF-like activity, by increasing spreading in vitro or by liberating from C3 the C3b component which has an activating effect on these cells. Endocytosis of protease - alpha-2 macroglobulin complexes by macrophages induces production of neutral proteases as well. A stimulation of fibroblasts by proteases is possible but not yet clearly proven.

Il existe plusieurs sources de protéases lors d'une inflammation articulaire chronique. Elles sont tout d'abord produites physiologiquement par les cellules synoviales, essentiellement celles de la couche basale, par les fibroblastes et par les chondrocytes. Cette production est probablement augmentée au cours d'une inflammation (1, 2, 3). Puis ce sont les cellules inflammatoires, les neutrophiles et les macrophages qui libèrent, après phagocytose, une partie des protéases qu'ils contiennent (4, 5). Le macrophages, en outre, synthétisent puis sécrètent des protéases après activation appropriée (5). Citons encore les protéases plasmatiques des systèmes de coagulation, de fibrinolyse et du complément (6, 7). Ces enzymes, qui ont un effet potentiellement destructeur sur les protéines tissulaires, sont soit inactivées une fois libérées, soit produites sous forme de zymogènes inactifs, ou encore sécrétées en liaison avec un inhibiteur (8, 9).

* Soutenu par un crédit du Fonds national suisse de la recherche scientifique

Il est fort probable que les protéases jouent de nombreux rôles tant physiologiques que pathologiques: elles participent en premier lieu à l'homéostase, en intervenant par exemple lors de la coagulation et de la fibrinolyse; plusieurs hormones doivent leur activation à une protéolyse partielle; le remaniement tissulaire, à savoir les catabolisme et anabolisme des structures les plus variées, est subordonné à une activité protéolytique qui non seulement contrôle la dégradation mais peut aussi induire la restructuration tissulaire (10). La participation des protéases à l'inflammation se fait par l'activation de divers systèmes responsables des réactions tissulaires tels que celui des kinines ou celui du complément, pour n'en citer que deux exemples.

D'autres communications de ce symposium traitent du rôle des protéases dans la destruction tissulaire lors d'une inflammation bien qu'il manque des preuves directes à ce sujet.

Le présent travail se propose d'exposer quelques données sur le rôle des protéases dans la régulation de l'activité de certaines cellules participant à l'inflammation.

Effets de protéases sur les lymphocytes in vitro

De nombreuses protéases telles que la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine, la thrombine, etc, stimulent l'activité métabolique des lymphocytes en culture et induisent leur différenciation ainsi que leur multiplication (11, 12, 13, 14, 15). Chez la souris, ces enzymes agissent sur les lymphocytes B qui se différencient alors en cellules productrices d'anticorps, et ceci même en l'absence de cellules T-helper (12, 15, 16). Des protéases isolées de leucocytes neutrophiles du sang périphérique humain ont le même effet sur les lymphocytes (17).

L'influence des protéases s'étend également aux lymphocytes T. Un facteur activateur des lymphocytes T, "lymphocyte activating factor" (LAF), qui induit le passage de lymphocytes T préstimulés de la phase G1 à la phase S, possède une activité protéolytique (18). Des extraits de granulocytes semblent avoir une action identique au LAF (19).

Le rôle des protéases dans l'activation lymphocytaire in vivo n'est pas encore établi. Il y a hyperproduction d'anticorps et formation d'auto-anticorps dans la polyarthrite rhumatoïde et les cellules productrices d'immunoglobuline sont nombreuses dans les tissus inflammés. Il n'est donc pas exclu que les protéases libérées localement soient en partie responsables de cette surproduction d'immunoglobuline. L'endotoxine LPS, adjuvant connu, a un effet semblable à celui des protéases sur les lymphocytes et peut induire la formation d'auto-anticorps in vivo et in vitro (20).

Effet des protéases sur les macrophages in vitro

Diverses protéases inhibent la migration des macrophages imitant ainsi le MIF (21, 22, 23). Le facteur inhibiteur de la migration leucocytaire du sang périphérique chez l'homme (LIF) est lui-même une enzyme protéolytique (24). D'autre part, la dégradation de plusieurs composantes tissulaires par les protéases libère des substances chimiotactiques pour les macrophages; ceci est démontré pour des produits de la dégradation de la fibrine et pour des peptides libérés après digestion d'immunoglobuline G et de collagène (25, 26, 27).

Certaines protéases activent les macrophages. Le terme d'activation de macrophages est employé dans un sens qui varie et qui signifie, selon les auteurs, soit que les macrophages sont plus étalés en culture, soit que l'endo- et l'exocytose sont augmentées, soit encore que ces cellules sont devenues plus aptes à détruire des micro-organismes intracellulaires ou des cellules tumorales, soit enfin, qu'elles synthétisent et sécrètent un activateur du plasminogène ou d'autres protéases neutres. Des enzymes protéolytiques, provenant du système de coagulation principalement, favorisent l'étalement des macrophages en culture (28, 29, 30). La composante C3b du complément incite les macrophages à produire un activateur du plasminogène. Dans ce cas aussi, certaines protéases interfèrent en scindant le C3 en C3a et C3b (5). En outre, la phagocytose, de complexes immuns par exemple, stimule la production d'un activateur du plasminogène et d'autres protéases neutres par les macrophages (31), comme le font les complexes alpha-2 macroglobuline-protéase (32). L'alpha-2 macroglobuline est un des plus importants inhibiteurs de protéases du plasma qui agit sur la plupart des endopeptidases présentes dans le corps, en formant des complexes avec elles.

Lors d'une inflammation rhumatoïde, on trouve des macrophages dans le tissu inflammé ainsi que dans le liquide synovial. Leur rôle précis dans l'inflammation n'est pas encore clairement défini mais il est fort probable qu'il soit considérable. Nous avons retrouvé dans les liquides synoviaux inflammatoires une activité similaire à celle du MIF: cette activité est diminuée par des inhibiteurs de protéases, ce qui démontre qu'elle est probablement due à des protéases (22). La présence de complexes immuns dans le tissu synovial et dans les cellules du liquide synovial est connue depuis longtemps. Plus récemment, nous avons constaté qu'environ 20 % des macrophages de liquides synoviaux inflammatoires contenaient des complexes alpha-2 macroglobuline-protéase (E. FLORY et T.L. VISCHER, manuscript en préparation). Nous connaissons donc plusieurs possibilités d'activation de macrophages au cours d'une inflammation articulaire.

Effets des protéases sur les fibroblastes in vitro

La plupart des travaux au sujet d'un effet des protéases sur les fibroblastes ont été réalisés par des oncologues ou des physiologues s'intéressant à la régulation de la croissance tissulaire. Ils ont démontré tout d'abord que des lignées de fibroblastes non malignes, établies en culture, perdaient leur faculté d'inhibition de contact sous l'influence d'un traitement protéasique, acquérant ainsi des caractéristiques de cellules malignes (33). Puis, on a constaté que les protéases stimulent, sous certaines conditions du moins, la croissance générale de plusieurs lignées de cellules in vitro (34, 35). Nous avons recherché cet effet sur des fibroblastes humains diploïdes et obtenu des résultats équivoques: il y avait stimulation de l'incorporation de la thymidine dans le matériel nucléaire sans nette augmentation des mitoses ni du nombre des cellules. Il est possible que les protéases interviennent lors de la fibrose inflammatoire et de la formation du pannus, mais ceci est loin d'être établi. Toujours est-il qu'il s'agit d'un domaine de travail prometteur.

Conclusion

Nous ne connaissons ni l'agent ni les mécanismes à l'origine d'une inflammation chronique telle que celle de la polyarthrite rhumatoïde. Agents infectieux, autoimmunité ou mécanismes d'autoperpétuation non spécifiques de l'inflammation ont été proposés comme causes de sa persistance et chronicité. Le rôle éventuel des protéases se situerait au niveau des mécanismes d'autoperpétuation. Le défaut congénital d'alpha-1 antitrypsine, un inhibiteur plasmatique, favorise le développement d'un emphysème pulmonaire: les protéases des macrophages alvéolaires et des neutrophiles dans les sécrétions bronchiques, mal contrôlées vu l'absence de cet inhibiteur, en sont probablement responsables. Nous ignorons malheureusement tout des éventuelles variantes génétiques ou déficiences d'autres systèmes inhibiteurs, en relation avec les maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde. Inversément toute dysfonction d'une des nombreuses protéases pourrait favoriser une inflammation.
Les quelques faits présentés dans cet exposé nous permettent de supposer que les protéases libérées lors d'une inflammation n'ont pas seulement un effet destructeur, mais possèdent aussi un effet stimulateur agissant sur certaines cellules qui participent à l'inflammation; il nous manque cependant la confirmation in vivo de cette hypothèse.

1. Dayer J.-M., Krane S.M., Russel R.G.G. and Robinson D.R.: Production of Collagenase and Prostaglandins by Isolated Adherent Rheumatoid Synovial Cells. Proc.Nat.Acad.Sci. U.S.A. 73: 945-949, 1976.
2. Harris Jr. E.D. and Cartwright E.C.: Mammalian Collagenases, in: Proteinases in Mammalian Cells and Tissues. (Ed. A.J. Barret, North Holland, Amsterdam, New York, Oxford, 1977): pp. 249-285.
3. Poole A.R., Hembry R.M. and Dingle J.T.: Cathepsin D in Cartilage: the Immunohistochemical Demonstration of Extracellular Enzyme in Normal and Pathological Conditions. J.Cell Sci. 14: 139-161, 1974.
4. Baggiolini M., Bretz U., Dewald B. and Feigenson M.E.: The Polymorphonuclear Leukocyte. Agents & Actions 8: 3-8, 1978.
5. Allison A.C., Ferluga J., Prydz H. and Schorlemmer H.U.: The Role of Macrophage Activation in Chronic Inflammation. Agents & Actions 8: 27-33, 1978.
6. Davie E.W., Fujikawa K., Legaz M.E. and Kato H.: Role of Protease in Blood Coagulation, in: Proteases and Biological Control (Ed. E. Reich, D.B. Rifkin, E. Shaw, Cold Spring Harbor Laboratory, 1975) pp. 65-77.
7. Wallen P. and Wiman B.: On the Generation of Intermediate Plasminogen and its Significance of Activation, in: Proteases and Biological Control (Ed. E. Reich, D.B. Rifkin, E. Shaw, Cold Spring Harbor Laboratory, 1975) pp. 291-303.
8. Heimburger N.: Proteinase Inhibitors of Human Plasma - Their Properties and Control Functions, in: Proteases and Biological Control (Ed. E. Reich, D.B. Rifkin, E. Shaw, Cold Spring Harbor Laboratory, 1975) pp. 367-386.
9. Wolley D.E. and Evanson J.M.: Collagenase and its Natural Inhibitors in Relation to the Rheumatoid Joint. Connective Tissue Research 5: 31-35, 1977.
10. Reich E., Rifkin D.B. and Shaw E.: Proteases and Biological Control. (Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation, vol. 2), (Ed. Cold Spring Harbor Laboratory, 1975)
11. Mazzei D., Novi C. and Bazzi C.: Mitogenic action of Trypsin and Chymotrypsin. Lancet 2: 232, 1966.
12. Vischer T.L.: Stimulation of Mouse B Lymphocytes by Trypsin. Journal of Immunology 113: 58-62, 1974.
13. Kaplan J.G. and Bona C.: Proteases as Mitogens. Experimental Cell Research 88: 388-394, 1974.
14. Chen L.B., Teng N.N.H. and Buchanan J.M.: Mitogenicity of Thrombin and Surface Alterations on Mouse Splenocytes. Experimental Cell Research 101: 41-46, 1976.
15. Vischer T.L.: Potentiation of Antibody Formation by Proteases in Vitro. Perspectives in Inflammation, in: Willoughby D.A., Giroud J.P., Velo G.P., (Ed. Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart, 1977): pp. 393-398.
16. Gisler R.H., Vischer T.L. and Dukor P.: Trypsin increases in Vitro Antibody Synthesis and Substitutes for Helper T Cells. Journal of Immunology 116: 1354-1357, 1976.
17. Vischer T.L., Bretz U. and Baggiolini M.: In Vitro Stimulation of Lymphocytes by Neutral Proteinases from Human Polymorphonuclear Leukocyte Granules. The Journal of Experimental Medicine 144: 863-871, 1976.
18. Higuchi S., Ohkawara S., Nakamura S. and Yoshinaga M.: The Polyvalent Protease Inhibitor, Trasylol, inhibits DNA Synthesis of Mouse Lymphocytes by an indirect mechanism. Cellular Immunology 34: 395-405, 1977.
19. Nakamura S., Yoshinaga M. and Hayashi H.: Interaction between Lymphocytes and Inflammatory exudate Cells. II. - A Proteolytic Enzyme released by PMN as a possible Mediator for Enhancement of Thymocyte response. The Journal of Immunology 117: 1-6, 1976.
20. Primi D., Hammarstrom L., Smith C.I.E. and Moeller G.: Characterization of Self-Reactive B Cells by Polyclonal B-Cell Activators. The Journal of Experimental Medicine 145: 21-30, 1977.

21. Poste G.: Production of a Serine-Protease with Macrophage Migration inhibitory Factor Activity by Virus-tranformed Cells on Human Tumor Cell Lines. Cancer Research 35: 2558-2566, 1975.
22. Geiger C. and Vischer T.L.: Migration Inhibition Factorlike Activity in Inflammatory Synovial Fluids might be due to Proteases. Clinical Experimental Immunology 26: 176-180, 1976.
23. Roblin R.O., Hammond M.E., Bensky N.D., Dvorak A.M., Dvorak H.F. and Black P.H.: Generation of Macrophage Migration inhibitory activity by Plasminogen Activators. Proceedings of The National Academy of Sciences U.S.A. 74: 1570-1574, 1977.
24. Havemann K., Horvat M., Sodomann C.P., Havemann K. and Buerger S.: Protease activity as a possible Mechanism of Migration Inhibitory Factor. European Journal of Immunology 2: 97-99, 1972.
25. Stecher V.J.: The Chemotaxis of selected Cell types to Connective Tissue Degradation products. Annals New York Academy of Sciences 254: 177-189, 1975.
26. Ishida M., Honda M. and Hayashi H.: In Vitro Macrophage Chemotactic Generation from Serum Immunoglobulin G by Neutrophil Neutral Seryl Protease. Immunology 35: 167-176, 1978.
27. Postlethwaite A.E. and Kang A.H.: Collagen- and peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. The Journal of Experimental Medicine 143: 1299-1307, 1976.
28. Rabinovitch M. and DeStefano M.J.: Macrophage spreading in Vitro. Experimental Cell Research 77: 323-334, 1973.
29. Bianco C., Eden A. and Cohn Z.A.: The Induction of Macrophage spreading: Role of Coagulation Factors and the Complement System. The Journal of Experimental Medicine 144: 1531-1544, 1976.
30. Meade C.J., Lachmann P.J. and Binns R.M.: A Mechanism of Migration Inhibition involving Components of the Coagulation System. Scandinavian Journal of Immunology 5: 529-539, 1976.
31. Schnyder J. and Baggiolini M.: Secretion of Lysosomal Hydrolases by Stimulated and Nonstimulated Macrophages. The Journal of Experimental Medicine 148: 435-450, 1978.
32. Vischer T.L.: Neutral Proteinases and the Rheumatoid Joint Inflammation. Acta Rheumatologica Scandinavica, in press.
33. Burger M.M.: Proteolytic Enzymes initiating Cell Division and Escape from Contact Inhibition of Growth. Nature (Lond) 227: 170-171, 1970.
34. Pohjanpelto P.: Stimulation of DNA Synthesis in Human Fibroblasts by Thrombin. Journal of Cellular Physiology 95: 189-194, 1978.
35. Vischer T.L. and Bertrand L.: Stimulating Effect of Neutral Proteases on Cells in Vitro. Agents & Actions 6: 180-182, 1976.

Author's address: Prof. Dr T.L. Vischer, Institut universitaire de médecine physique et de rééducation, Hôpital cantonal, Avenue Beau-Séjour, CH-1211 Genève 4 (Suisse)