



13. Sous hypoxie, les fibroblastes synoviaux sains et arthritiques révèlent des altérations du métabolisme des sphingolipides.

Nathalie Amiable, Chenqi Zhao, Sylvain G. Bourgoin
CHU de Québec-CHUL, Québec, Québec, Canada

Introduction : L'arthrite rhumatoïde (AR) est caractérisée par une inflammation et une hyperplasie synoviale dépendante de la capacité des fibroblastes synoviaux (FLS) à proliférer. La présence de la sphingosine-1-phosphate (S1P) dans le liquide synovial d'AR suggère que ce lipide contribue à la physiopathologie de l'AR. Le S1P est synthétisé par des sphingosines kinases (SphKs) et dégradé par des sphingosines phosphatases/lyase (SGPPs/SPL). Le S1P agit soit comme un messenger intracellulaire ou via l'activation de récepteurs extracellulaires. Puisqu'aucune étude n'a évalué le métabolisme du S1P dans les FLS sains (NFLS) et AR (ARFLS), nous avons déterminé les niveaux d'expression des SphKs, des SGPPs, et de la SPL en condition d'hypoxie induite par le CoCl₂. L'impact du stress hypoxique sur la synthèse de chimiokines a été évalué.

Méthodes : L'expression des protéines a été évaluée par PCR quantitatif en temps réel et Western blot. Le rôle des SphKs a été déterminé par la technique de siRNA et des inhibiteurs pharmacologiques. La sécrétion des chimiokines dépendante des récepteurs au S1P a été évaluée avec des antagonistes sélectifs. La production d'IL-8 et de MCP-1 a été mesurée par ELISA.

Résultats : Les NFLS et les ARFLS expriment les protéines SphK1, SpHK2, SGPP1, et SPL. Les mRNAs SGPP1 et SPL sont significativement plus élevés dans les ARFLS que les NFLS. L'hypoxie diminue significativement les mRNAs SGPP1 et SPL dans les NFLS et les RAFLS mais augmente significativement l'expression de la SphK1 dans les NFLS uniquement. Les NFLS hypoxiques sécrètent plus d'IL-8 et de MCP-1 comparativement aux RAFLS. L'inhibition ou la déplétion des SphKs diminue la sécrétion d'IL-8 dans les NFLS et les ARFLS alors que les antagonistes des récepteurs au S1P diminuent cette sécrétion uniquement dans les NFLS hypoxiques.

Conclusion: Les NFLS et les ARFLS répondent différemment au stress hypoxique. Les NFLS hypoxiques adoptent un phénotype pro-inflammatoire qui implique des effets à la fois intracellulaire et extracellulaire du S1P. En revanche, la synthèse de chimiokines par les RAFLS hypoxiques semble dépendre des effets intracellulaires du S1P. Cette étude suggère que les récepteurs au S1P et les protéines impliquées dans les effets intracellulaires du S1P sont des cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement de l'AR.