

Le rôle du mécanisme RANK/RANKL/OPG dans la perte osseuse : nouvelles perspectives

La biologie de l'os et le rôle du mécanisme RANK/RANKL/OPG

Conférencier : Robert G. Josse, M.D., Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's; professeur de médecine, Université de Toronto, Toronto, ON.

Des progrès dans les connaissances de la biologie de l'os et du rôle du mécanisme RANK/RANKL/OPG, ont ouvert de nouvelles possibilités de traitement de l'ostéoporose. Afin de faciliter la compréhension de la « nouvelle biologie », le Dr Robert Josse a premièrement passé en revue les déterminants de la résistance des os.

L'os trabéculaire, un réseau spongieux de délicats feuillets d'os appelés travées constitue 20 % du squelette, mais représente ~80 % du renouvellement des cellules osseuses. Par contraste, l'os cortical constitue 80 % du squelette, mais ~20 % du renouvellement. La surface interne de l'os cortical, l'endoste, est le site primaire du remodelage osseux et des activités métaboliques, tandis que la surface externe, le périoste, est le site de la formation osseuse.

Le remodelage osseux, a noté le Dr Josse se produit de façon continue : de minuscules paquets d'os trouvés à travers le squelette entreprennent ce processus pour la durée de la vie. Le remodelage optimise la structure osseuse pour la fonction mécanique et répare le micro-dommage, donnant de la force où requise. Les cellules osseuses se déposent et sont résorbées d'après les stress exercés sur l'os. L'os est aussi une source de facteurs de croissance en circulation, ce qui est important dans la compréhension de la biologie de l'os. Enfin, l'os agit comme réservoir pour le calcium et les phosphates. Un mécanisme de rétrocontrôle permet à l'hormone parathyroïdienne (PTH) de stimuler la libération de calcium du squelette quand nécessaire,

ainsi que d'accentuer la résorption osseuse pour augmenter la disponibilité du calcium aux tissus vitaux et pour les fonctions métaboliques.

Un remodelage excessif contribue à l'ostéoporose puisqu'un remodelage osseux accéléré occasionne une altération structurale et une perte nette de tissu osseux. La résistance des os et la capacité de résister aux fractures dépendent de l'intégrité structurale de la masse osseuse; toutes deux ont tendance à se détériorer avec l'âge, et chez les femmes, avec la ménopause.

Pour comprendre la biologie de l'os, il faut comprendre la fonction des cellules osseuses impliquées dans le remodelage. Le Dr Josse a passé en revue la séquence du remodelage osseux. La première étape du remodelage est l'activation des ostéoclastes responsables de la résorption. Les cellules qui tapissent les surfaces des os se rétractent, permettant aux ostéoclastes de résorber le tissu osseux exposé, formant de petites dépressions. À la suite du renversement, les ostéoblastes déposent une nouvelle matrice ostéoïde qui se minéralise par la suite. Les ostéoclastes sont dérivés de la série de macrophages/monocytes. Ils se fixent à l'os formant un lien solide, et commencent à résorber l'os. Les ostéoclastes creusent des tranchées dans l'os. Les ostéoblastes sont dérivés de précurseurs mésenchymateux dans la moelle osseuse ultimement responsables de leur différenciation en ostéoblastes. Ces cellules souches mésenchymateuses sont les mêmes cellules qui se différencient en myoblastes et adipoblastes. Par conséquent, les cellules souches qui forment l'os forment aussi les muscles et le gras. Le processus biologique lié à l'âge détermine le changement de ces cellules souches vers le gras. Ceci explique en

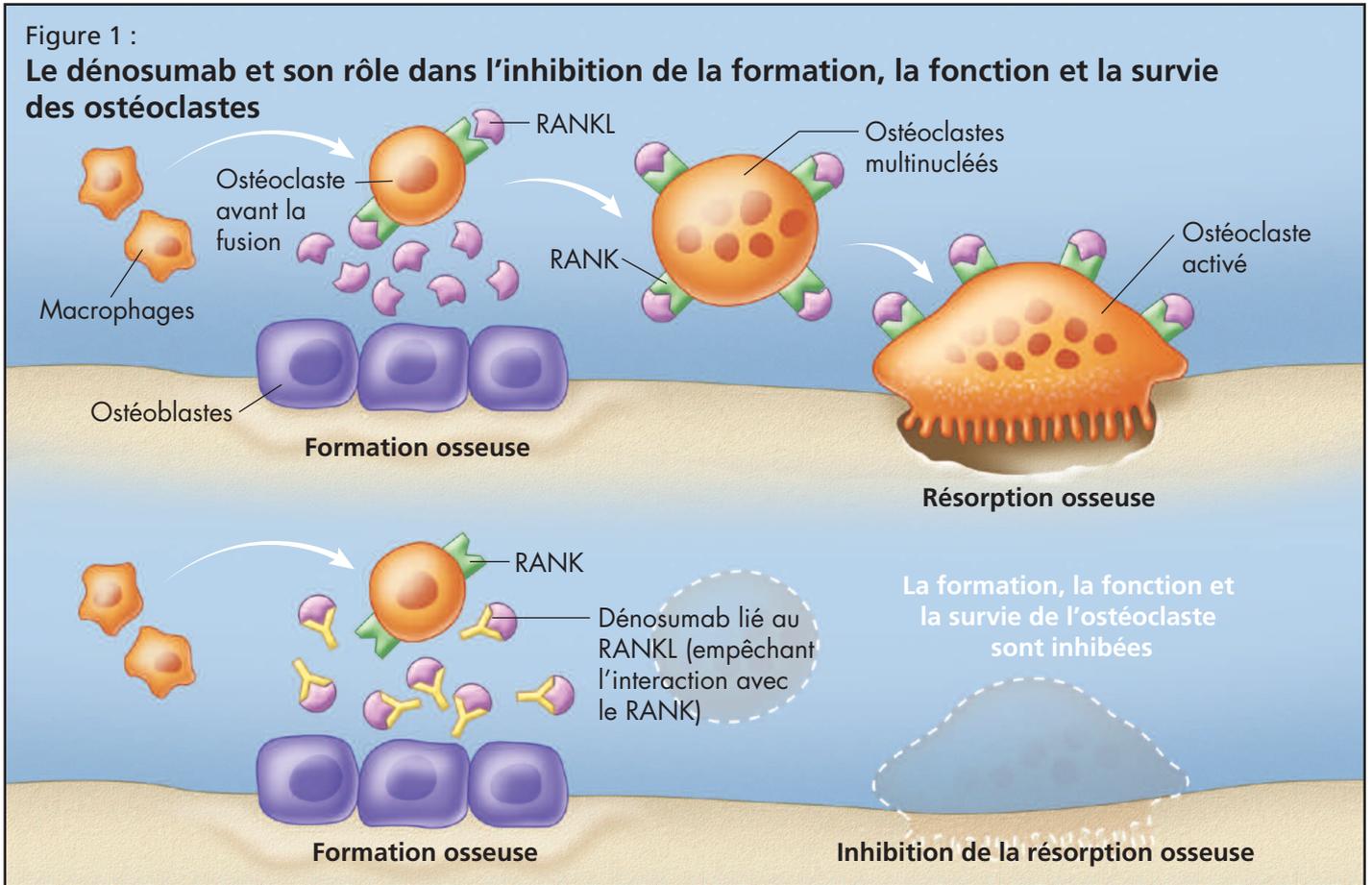
partie pourquoi on observe une sarcopénie chez les aînés et que leur moelle osseuse est riche en gras.

Une fois que les ostéoclastes ont creusé une section d'os, les ostéoblastes remplissent les dépressions formées par la résorption de l'os avec une matrice non minéralisée. Celle-ci se solidifie quand les minéraux tels que le calcium y sont déposés. Chez les jeunes individus en santé, le montant de résorption est contrebalancé avec le montant de formation. Un déséquilibre du remodelage osseux qui favorise la résorption, tel qui se produit avec l'ostéoporose, entraîne une baisse de la densité minérale osseuse et une détérioration de la micro-architecture, ce qui augmente la fragilité et la prédisposition aux fractures. Bien que nous possédions moins d'os trabéculaire que cortical, les effets d'un déséquilibre du remodelage osseux se manifesteront en premier dans l'os trabéculaire qui est plus aisément perturbé par une résorption osseuse excessive. Lorsqu'il y a un déséquilibre et que l'os trabéculaire est affaibli, les structures en feuillets de l'os se convertissent en structures en bâtonnets qui sont mécaniquement plus faibles.

Le Dr Josse a expliqué que pendant plusieurs années les biologistes ignoraient le mécanisme de résorption de l'os par les ostéoclastes. Les ostéoclastes ne possèdent pas de récepteurs pour les substances (cytokines, hormones, etc.) qui activent la résorption.

Cette énigme s'est résolue quand le système du ligand RANK fut découvert. Le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire -B (RANKL), une protéine qui se lie au récepteur activateur du facteur nucléaire -B (RANK), est le médiateur principal de la différenciation, l'activation et la survie des ostéoclastes (Figure 1). Le ligand RANK est le médiateur principal de la résorption de l'os. L'ostéoprotégérine (OPG) offre un site additionnel de liaison pour RANKL et agit comme un récepteur

Cette présentation a été appuyée par une subvention éducative sans restrictions accordée par Amgen Canada.



leurre qui empêche le ligand RANK de se lier à son récepteur cellulaire, RANK. La liaison du ligand active le signal cellulaire. Un ligand lié à un récepteur leurre ne peut activer le signal cellulaire.¹⁻⁶ L'ostéoprotégérine est le régulateur endogène clé naturel du mécanisme RANKL-RANK. Quand le ligand RANK est lié et neutralisé par l'OPG, les ostéoclastes ne peuvent se former,^{2,5} fonctionner,² ou survivre.³ L'ostéoprotégérine agit comme un récepteur leurre en se liant à RANKL, inhibant par ce moyen l'ostéoclastogénèse et la survie des ostéoclastes préexistants.^{1,4,7,8} En se liant à, et en neutralisant les effets de RANKL, elle inhibe la résorption osseuse.^{1,4,7,8} Une plus grande quantité de RANKL signifie une augmentation de la perte osseuse.

Le dénosumab est un traitement contre l'ostéoporose, conçu pour viser RANKL. Il est un anticorps monoclonal (IgG2) entièrement humain qui se lie à RANKL avec haute affinité et spécificité. Il bloque l'interaction de RANKL avec RANK, imitant l'ostéoprotégérine.

Puisque l'utilisation clinique de l'OPG est non-pratique, comme l'a observé le D^r Josse, les chercheurs ont ressenti le besoin de créer d'autres agents pour neutraliser RANKL, qui augmente la résorption osseuse et réduit l'os trabéculaire et cortical. Il est associé à l'ostéoporose et son inhibition augmente la densité minérale osseuse et maintient l'architecture de l'os. Le dénosumab fait actuellement l'objet de recherches pour des traitements autres que l'ostéoporose, dont la destruction de l'os liée au cancer et l'érosion de l'os dû à l'arthrite rhumatoïde.

Le D^r Josse a réitéré qu'un squelette en santé dépend de l'équilibre entre la résorption et la formation osseuse; les traitements qui parviennent à inhiber le ligand RANK et donc à supprimer la résorption osseuse pourraient être d'une valeur clinique considérable pour les patients atteints d'une perte osseuse.^{1,6}

Références :

1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL.

Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423:337-42.

2. Fuller K, Wong B, Fox S, et al. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. J Exp Med 1998;188:997-1001.

3. Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. Am J Pathol 2000;158:435-48.

4. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998;93:165-76.

5. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:3597-602.

6. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. JAMA 2004;292:490-5.

7. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89:309-19.

8. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2001;16:348-60.