

## **Nouvelles fonctions pour le système du complément. Apport de l'étude des synthèses locales**

**Philippe Gasque  
Jocelyne Legoedec  
Anne Thomas  
Marie-Thérèse Schouft  
Philippe Chan  
Marc Fontaine**

Le système du complément joue un rôle majeur dans les systèmes de défense de l'organisme contre les micro-organismes; toutefois, une conception élargie de ses fonctions est née après la mise en évidence de synthèses locales de ses éléments, en particulier des protéines de la voie alterne C3 et du facteur B. L'adipsine, produite par l'adipocyte, a été identifiée au facteur D du complément; c'est un marqueur du tissu adipeux, et le lien entre activation de la voie alterne du complément et métabolisme des graisses fait l'objet d'intenses recherches. Le facteur C3 est impliqué dans la résorption osseuse: il est indispensable à la différenciation des cellules stromales en ostéoclastes et participerait à leur recrutement dans la matrice osseuse. Les cellules gliales synthétisent les molécules de la voie alterne et les oligodendrocytes sont très susceptibles à la lyse par le complément. Le complément endogène pourrait être impliqué dans les processus démyélinisants et neurodégénératifs, mais aussi dans la gliose réactionnelle, et jouer un rôle dans la physiopathologie du système nerveux.

### ADRESSE

P. Gasque : *chercheur post-doctorant*, J. Legoedec : *allocataire MESR*, A. Thomas : *chercheur CEB*, M.T. Schouft : *technicienne à l'Inserm*, P. Chan : *ingénieur de recherche à l'Inserm*, M. Fontaine : *directeur de recherche à l'Inserm*, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides, Inserm U. 78, 543, Chemin de la Bretèque, BP 73, 76233 Bois-Guillaume Cedex, France.

**L**e complément est avant tout considéré comme un ensemble de protéines capables de tuer les micro-organismes par lyse de la membrane. Grâce à l'explosion des recherches sur le complément au cours des années 1980, on dénombre aujourd'hui vingt protéines plasmatiques appartenant à ce système et cinq protéines de membrane à fonctions régulatrices. A côté de ces protéines intrinsèques au système, il existe différents récepteurs spécifiques de fragments de ces composants. Les

récepteurs des fragments de C3 (CR1, CR2, CR3, CR4), les récepteurs des anaphylatoxines (C3aR et C5aR) et le récepteur du composant C1q (C1qR) sont les mieux caractérisés.

Les protéines solubles du système peuvent être regroupées en trois unités fonctionnelles : deux unités d'activation – voie classique et voie alterne – et une unité effectrice qui conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-9). Pour une description détaillée du système du complément, nous ren-

## RÉFÉRENCES

1. Ripoche J, Demares MJ, Julien N, Lemerrier C, Dauchel H, Davrinche C, Daveau M, Fontaine M. Les protéines régulatrices du système du complément. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 234-43.
2. Villiers C. C3, protéine du complément : une molécule aux multiples capacités. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1419-29.
3. Farries TC, Atkinson JP. Evolution of the complement system. *Immunol Today* 1991 ; 12 : 295-300.
4. Dauchel H, Julien N, Lemerrier C, Daveau M, Ozanne D, Fontaine M, Ripoche J. Expression of complement alternative pathway proteins by endothelial cells. Differential regulation by interleukin-1 and glucocorticoids. *Eur J Immunol* 1990 ; 20 : 1669-75.
5. Sundstrom SA, Komm BS, Poncedeleon H, Yi Z, Teuscher C, Lyttle CR. Estrogen regulation of tissue-specific expression of complement C3. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 16941-4.
6. Isaacson KB, Xu Q, Lyttle CR. The effect of estradiol on the production and secretion of complement component 3 by the rat uterus and surgically induced endometriotic tissue. *Fertil Steril* 1991 ; 55 : 395-402.
7. Cook KS, Groves DL, Min HY, Spiegelman BM. A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 6480-4.
8. White TH, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell DB, Usher P, Flier JS, Spiegelman BM. Human adiponectin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 9210-3.
9. Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adiponectin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 12736-41.
10. Baldo A, Sniderman AD, Stluce S, Avramoglu RK, Maslowska M, Hoang B, Monge JC, Bell A, Mulay S, Cianflone K. The adiponectin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1543-7.
11. Mathieson PW, Wurzner R, Oliveira DBG, Lachmann PJ, Peters K. Complement-mediated adipocyte lysis by nephritic factor sera. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 1827-31.
12. De Vernejoul MC, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1192-203.
13. Sato T, Hong MH, Jin CH, Ishimi Y, Udagawa N, Shinki T, Abe E, Suda T. The specific production of the third component of complement by osteoblastic cells treated with 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin-D3. *FEBS Lett* 1991 ; 285 : 21-4.

voyons le lecteur à deux *articles de synthèse* publiés dans *médecine/sciences* [1, 2]. Des éléments d'un système du complément primitif ont été décrits chez les invertébrés et un système du complément ancestral peut se représenter comme composé d'une molécule apparentée à C3, capable de s'activer au contact de la particule étrangère sous l'action d'une protéase. Après activation et fixation du fragment sur la particule, celui-ci est reconnu par le récepteur présent sur la cellule phagocytaire primitive. Ce récepteur serait l'analogue du récepteur CR3 (CD11b/CD18) qui est un membre de la superfamille des intégrines [3].

Du fait de l'ancienneté de l'apparition d'une ébauche du système du complément, il n'est pas vain de penser que les composants primitifs (en particulier C3) ont pu être utilisés par d'autres tissus pour l'accomplissement des fonctions propres à ces tissus.

Outre sa fonction lytique, le complément participe de façon prépondérante à de nombreuses autres fonctions : métabolisme des complexes immuns, phagocytose, activation et médiation de l'inflammation, contrôle de la réponse immune. Toutefois, l'ensemble de ces fonctions reste restreint au contexte de l'immunité.

Le concept de la participation des protéines du complément à des fonctions non immunes est récent et découle des observations faites à partir de l'étude des synthèses dites locales.

### Biosynthèse des composants du complément

Le foie est le principal tissu producteur de complément. Il fournit 90 % des composants plasmatiques, à l'exception du C1q et des facteurs D et P, qui ne sont pas synthétisés par l'hépatocyte.

À côté de cette synthèse massive d'origine hépatique, un grand nombre de types cellulaires ont été décrits comme producteurs de protéines du complément. Ce sont les cellules de la lignée monocyte/macrophage qui ont été tout d'abord décrites comme source extrahépatique du complément. Il a été évoqué, à propos du monocyte, la notion de source mobile

de complément car le monocyte a la capacité de coloniser tous les tissus, pouvant ainsi apporter du complément sur n'importe quel site infectieux.

D'une manière générale, il existe, pour un tissu donné, un type cellulaire particulier ayant la capacité de produire du complément ; c'est ainsi le cas des cellules épithéliales, endothéliales, mésangiales, des fibroblastes, des adipocytes, des kératinocytes, des pneumocytes, des ostéoclastes, des synoviocytes et des chondrocytes. Pour tous ces types cellulaires, l'ensemble des protéines du système n'a pas fait l'objet d'une étude exhaustive mais, systématiquement, les protéines de la voie alterne C3 et facteur B ont été retrouvées.

Il existe parfois une certaine spécificité tissulaire de l'expression de composants particuliers (voir l'exemple de l'adipocyte décrit plus loin).

Ces synthèses sont, d'une manière générale, sous le contrôle de cytokines pro-inflammatoires : TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ , IL-6, de l'interféron- $\gamma$  et des glucocorticoïdes. Le cas de la cellule endothéliale, à cet égard, est tout à fait exemplaire [4]. Il existe également des régulations spécifiques de certains tissus ; c'est le cas par exemple du contrôle de la synthèse de C3 par les œstrogènes dans le tractus urogénital [5, 6]. La relative spécificité tissulaire d'expression et les régulations spécifiques du tissu considéré ont suggéré que les composants synthétisés par ces tissus devraient vraisemblablement intervenir dans la physiologie et/ou le développement de ces tissus. Cette hypothèse est très fortement étayée par les trois exemples que nous avons sélectionnés pour cette revue. Les exemples choisis sont le tissu adipeux (adipocyte), le tissu osseux (ostéoclaste) et le tissu nerveux (astrocyte). Dans ces exemples, nous entrons dans des domaines totalement étrangers à l'immunité, bien que, dans ces tissus, la fonction immune du complément puisse également y jouer pleinement son rôle.

### Complément et adipocyte

C'est pour ainsi dire de manière fortuite que la relation complément/adipocyte a été découverte. L'équipe de Bruce Spiegelman avait entrepris de caractériser les gènes spécifiques

## RÉFÉRENCES

14. Hong MH, Jin CH, Sato T, Ishimi Y, Abe E, Suda T. Transcriptional regulation of the production of the third component of complement (C3) by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin-D3 in mouse marrow-derived stromal cells (ST2) and primary osteoblastic cells. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 2774-9.
15. Jin CH, Shinki T, Hong MH, Sato T, Yamaguchi A, Ikeda T, Yoshiki S, Abe E, Suda T. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin-D3 regulates *in vivo* production of the third component of complement (C3) in bone. *Endocrinology* 1992 ; 131 : 2468-75.
16. Sato T, Abe E, Cheng HJ, Mei HH, Katagiri T, Kinoshita T, Amizuka N, Ozawa H, Suda T. The biological roles of the third component of complement in osteoclast formation. *Endocrinology* 1993 ; 133 : 397-404.
17. Mangham DC, Scoones DJ, Drayson MT. Complement and the recruitment of mononuclear osteoclasts. *J Clin Pathol* 1993 ; 46 : 517-21.
18. Gay D, Esiri M. Blood-brain barrier damage in acute multiple sclerosis plaques. An immunocytological study. *Brain* 1991 ; 114 : 557-72.
19. McGeer PL, McGeer EG. Complement proteins and complement inhibitors in Alzheimer's disease. *Res in Immunol* 1992 ; 143 : 621-3.
20. Johnson SA, Lamperttchells M, Pasinetti GM, Rozovsky I, Finch CE. Complement messenger RNA in the Mammalian brain. Responses to Alzheimer's disease and experimental brain lesioning. *Neurobiology* 1992 ; 13 : 641-8.
21. Pasinetti GM, Johnson SA, Rozovsky I, Lamperttchells M, Morgan DG, Gordon MN, Morgan TE, Willoughby D, Finch CE. Complement C1qB-messenger RNA and C4 messenger RNA responses to lesioning in rat brain. *Exp Neurol* 1992 ; 118 : 117-25.
22. Haga S, Ikeda K, Sato M, Ishii T. Synthetic Alzheimer amyloid beta/A4 peptides enhance production of complement C3 component by cultured microglial cells. *Brain Res* 1993 ; 601 : 88-94.
23. Levi-Strauss M, Mallat M. Primary cultures of murine astrocytes produce C3 and factor B, two components of the alternative pathway of complement activation. *J Immunol* 1987 ; 139 : 2361-6.
24. Gasque P, Julien N, Ischenko A, Picot C, Mauger C, Chauzy C, Ripoché J, Fontaine M. Expression of complement components of the alternative pathway by glioma cell lines. *J Immunol* 1992 ; 149 : 1381-7.
25. Gasque P, Ischenko A, Legoedec J, Mauger C, Schouft MT, Fontaine M. Expression of the complement classical pathway by human glioma in culture. A model for complement expression by nerve cells. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 25068-74.
26. Gasque P, Fontaine M, Morgan BP. Complement expression in human brain. Biosynthesis of terminal pathway components and regulators in human glial cells and cell lines. *J Immunol* 1995 ; 154 : 4726-33.

de l'adipocyte exprimés lors de sa différenciation ou au cours du dysfonctionnement du métabolisme des graisses. L'un de ces gènes de l'adipocyte dont l'expression est altérée lors de certaines situations métaboliques est celui qui code pour l'adipsine (*m/s n° 8, vol. 5, p. 601*) [7]. L'adipsine est une protéase à sérine initialement décrite dans les adipocytes murins (*m/s n° 9, vol. 3, p. 555*). Cette protéine est sécrétée abondamment dans le tissu adipeux et son ARNm est synthétisé par les tissus adipeux blanc et brun. Une synthèse est observée également dans le nerf sciatique. La synthèse de l'ARNm de l'adipsine est fortement inhibée par l'insuline et par l'injection de glucose chez le rat. Le gène de l'adipsine est précisément réglé dans le cas d'obésité acquise ou génétique chez le rongeur, où l'ARNm est réduit de 96 % à 99 % dans le tissu adipeux (*m/s n° 5, vol. 6, p. 484*). Le clonage de l'ADNc du facteur D humain et son séquençage ont montré qu'il existait 60 % d'analogie entre le facteur D humain et l'adipsine murine. La caractérisation de l'adipsine humaine a permis de montrer l'identité complète entre adipsine et facteur D du complément [8]. Outre le facteur D (dont les sites de synthèse sont peu connus et qui n'est pas produit par le foie), l'adipocyte est capable de synthétiser le C3 et le facteur B. Ces deux protéines sont synthétisées à la fois par le pré-adipocyte et l'adipocyte. L'expression du gène C3 y est d'environ dix fois moindre que dans le foie. Le facteur B n'est pas détecté en conditions basales (de même que le C2, voie classique, et le C5, voie effectrice). La synthèse du facteur B peut être fortement induite dans les adipocytes par le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'interféron- $\gamma$ , mais pas par l'IL-6. Les ARNm de C2 et de C5, dans ces conditions, ne sont pas induits, montrant une spécificité tissulaire d'expression de la voie alterne. Une comparaison de la synthèse des protéines de la voie alterne sécrétées par le tissu adipeux provenant de souris maigres et obèses a montré peu de variations significatives de la synthèse du C3 et du facteur B. En revanche, le facteur D est principalement produit par le tissu adipeux des souris maigres. Dans ce cas, une activation de la voie alterne néo-synthé-

sée est observée, activation objectivée par la production de l'anaphylatoxine C3a. Cette activation n'est pas observée dans le tissu adipeux de souris obèses; cette impossibilité d'activer la voie alterne dans ce cas peut être attribuée à la synthèse extrêmement faible de facteur D.

Le fait que seul le tissu adipeux sain produise une voie alterne fonctionnelle et soit capable de l'activer suggère que le tissu adipeux utilise les fragments de C3 tels que C3b, iC3b, C3a, ou un fragment propre à ce tissu dans le métabolisme énergétique [9]. Ce résultat est corroboré par une observation indépendante montrant l'existence d'une protéine sérique capable de stimuler la synthèse de triglycérides par l'adipocyte et le fibroblaste. Cette protéine, désignée ASP pour *acylation stimulating protein*, a été caractérisée comme la forme inactive du fragment C3a : C3a désArg [10]. Ces observations expérimentales sont à rapprocher d'une maladie humaine, la lipodystrophie, qui se présente sous la forme d'un désordre du métabolisme énergétique, fréquemment associé à une activation incontrôlée de la voie alterne du complément. Une étude effectuée par Mathieson *et al.* [11], à la suite des observations de l'équipe de B. Spiegelman, a relié la perte en tissu adipeux au cours de la lipodystrophie à une destruction de ce tissu par le complément. Dans ce cas, l'activité incontrôlée de la voie alterne est due à la présence d'un auto-anticorps, appelé facteur néphrétique (Nef), qui stabilise la C3 convertase alterne (C3bBb). Ces auteurs ont montré que les sérums contenant des facteurs néphrétiques sont capables de lyser les adipocytes. Cette lyse serait responsable de la perte du tissu adipeux [10].

Le lien entre activation du complément et le métabolisme des graisses est loin d'être totalement élucidé car les sujets déficients en facteur D (déficit rare) ne sont pas obèses.

## Complément et ostéoclastes

Le remodelage osseux normal est un processus permanent, complexe, visant à assurer, de façon coordonnée et équilibrée, la résorption et la formation osseuse : l'os lamellaire est résorbé par les ostéoclastes et remplacé

## RÉFÉRENCES

27. Gordon DL, Avery VM, Adrian DL, Sadlon TA. Detection of complement protein mRNA in human astrocytes by the polymerase chain reaction. *J Neurosci Meth* 1992; 45 : 191-7.
28. Barnum SR, Jones JL, Benveniste EN. Interferon-gamma regulation of C3 gene expression in human astrogloma cells. *J Neuroimmunol* 1992; 38 : 275-82.
29. Barnum SR, Jones JL, Benveniste EN. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated regulation of C3 gene expression in human astrogloma cells. *Glia* 1993; 7 : 225-36.
30. Rus HG, Kim LM, Niculescu FI, Shin ML. Induction of C3 expression in astrocytes is regulated by cytokines and Newcastle disease virus. *J Immunol* 1992; 148 : 928-33.
31. Yang CY, Jones JL, Barnum SR. Expression of decay-accelerating factor (CD55), membrane cofactor protein (CD46) and CD59 in the human astrogloma cell line, D54-MG, primary rat astrocytes. *J Neuroimmunol* 1993; 47 : 123-32.
32. Wren DR, Noble M. Oligodendrocytes and oligodendrocyte type-2 astrocyte progenitor cells of adult rats are specifically susceptible to the lytic effects of complement in absence of antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 : 9025-9.
33. Piddlesden SJ, Morgan BP. Killing of rat glial cells by complement. Deficiency of the rat analogue of CD59 is the cause of oligodendrocyte susceptibility to lysis. *J Neuroimmunol* 1993; 48 : 169-76.
34. Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, Civin WH, Brachova L, Bradt B, Ward P, Lieberburg I. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 : 10016-20.
35. Gasque P, Chan P, Fontaine M, Ischenko A, Lamacz M, Goetze O, Morgan BP. Identification and characterization of the complement C5a anaphylatoxin receptor on human astrocytes. Relevance to inflammation in the brain. *J Immunol* 1995; 155 : 4882-9.
36. Vanderpuye OA, Labarrere CA, McIntyre JA. The complement system in human reproduction. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27 : 145-55.
37. Piddlesden SJ, Storch MK, Hibbs M, Freeman AM, Lassmann H, Morgan BP. Soluble recombinant complement receptor 1 inhibits inflammation and demyelination in antibody-mediated demyelinating experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol* 1994; 152 : 5477-84.
38. Morgan BP. Complement regulatory molecules: application to therapy and transplantation. *Immunol Today* 1995; 16 : 257-9.
- par une quantité équivalente d'os lamellaire. Classiquement, ce remodelage est réglé par les hormones et par les facteurs locaux qui exercent leur action sur l'ostéoclaste, cellule de résorption, ou sur la lignée ostéoblastique chargée de la formation [12]. Les principales hormones impliquées sont la parathormone qui stimule la résorption, les hormones thyroïdiennes, l'hormone de croissance et les hormones gonadiques. Le  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , métabolite actif de la vitamine D, stimule la résorption ostéoclastique en favorisant la différenciation, l'activation et la fusion des cellules précurseurs hématopoïétiques en ostéoclastes; elle a aussi un effet direct sur l'activité et la prolifération des ostéoblastes. Les principaux facteurs locaux de régulation du remodelage osseux sont les facteurs de croissance (EGF, PDGF, FGF, TGF- $\beta$ , IGF1), les prostaglandines et des cytokines (IL-1, interféron- $\gamma$ , IL-6...) [12].
- Le mécanisme d'action de certains de ces facteurs reste indéterminé et serait plutôt indirect. En recherchant l'effet d'un dérivé de la vitamine D sur la synthèse protéique par les cellules souches de la moelle osseuse, des chercheurs japonais ont mis en évidence une protéine appartenant au système du complément : le C3. La stimulation par le  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D3 ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) de cellules stromales de souris (ST2) ou de cellules ostéoblastiques en culture primaire induit l'expression d'une protéine de 190kDa. Suda et son équipe ont montré que cette protéine est, de fait, le troisième composant du complément C3 [13]. L'ajout d'anticorps anti-C3 dans les cultures stimulées par le  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  abolit la différenciation de ces cellules en ostéoclastes, mais favorise leur différenciation en monocytes/macrophages. En fait, le  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  induit la synthèse de C3 par les cellules stromales. Ces cellules ne produisent pas C3 en conditions basales, mais synthétisent l'ARNm de C3 après 12h de traitement par le  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La synthèse de l'ARNm de C3 est maximum après 48h de stimulation [14]. D'autres agents, connus pour induire la résorption osseuse tels que l'IL-1, le TNF- $\alpha$  et le LPS, induisent de la même façon la synthèse de C3 par les cellules stromales.
- Il est à noter que la synthèse hépatique de C3 n'est pas réglée par les dérivés de la vitamine D3, montrant ainsi la spécificité tissulaire de la régulation de la synthèse de C3. Cette synthèse *in vitro* de C3 a été corroborée par une étude *in vivo* [15]. C3 est indétectable dans des coupes de tissus osseux provenant de souris déficientes en vitamine D3. Le traitement de ces souris par des injections de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , induit, au bout de 48 h, la présence de C3 dans la matrice osseuse alors qu'aucune variation de la concentration sérique de C3 n'est observée. Le C3 est principalement localisé dans la région périostée de la voûte du crâne et à la surface de la zone trabéculaire de l'os. Le rôle de C3 dans la formation des ostéoclastes serait le suivant (figure 1). Le C3 induirait la différenciation des précurseurs des ostéoclastes par l'intermédiaire de récepteurs du complément synthétisés par ces précurseurs. Le récepteur impliqué serait principalement CR3. Les cellules stromales contenant les ostéoblastes, sous l'action du  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , synthétiseraient du C3 qui, après activation (mécanisme inconnu), induirait en association avec le M-CSF la prolifération des cellules macrophagiques, produisant un récepteur du complément (CR<sup>+</sup>). Ces cellules macrophagiques (CR<sup>+</sup>), toujours sous l'action de C3 et d'un facteur inconnu, se différencieraient en ostéoclastes (tout d'abord mononucléés puis polynucléés) [16]. L'activation de C3 pourrait être réalisée directement par la matrice osseuse. La partie minérale de l'os est capable d'activer le complément. C3 est ensuite déposé de façon locale et linéaire sur la surface trabéculaire néoformée dans la région spongieuse primaire. Le mécanisme d'activation de C3 n'est pas élucidé, mais il a été montré que C3 s'adsorbe sur les cristaux d'hydroxyapatite et est transformé en C3d [17]. Cette région de l'os où C3 est déposé est également recouverte de cellules ostéoclastiques mononucléées synthétisant les récepteurs CR3 et CR4. La synthèse de ces récepteurs disparaît après la différenciation de ces cellules en cellules ostéoclastiques multinucléées. L'ensemble de ces observations suggère donc que C3 agit à deux niveaux dans la résorption : première-

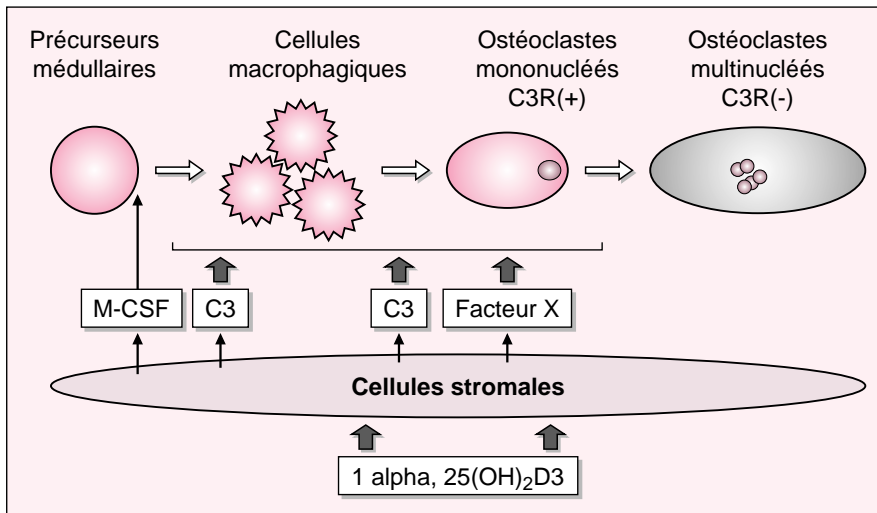


Figure 1. **Rôles possibles du C3 dans la différenciation des ostéoclastes** (d'après Sato et al. [16]). Le C3 produit par les cellules stromales en réponse au  $1\alpha,25(OH)_2D3$  va potentialiser la croissance des cellules macrophage-like stimulées par le M-CSF. Il est très probable que le C3 est également impliqué dans l'engagement de ces cellules vers la différenciation en ostéoclastes mononucléés en coopération avec un facteur non identifié X, également produit par les cellules stromales stimulées.

ment, C3 favoriserait la prolifération et la différenciation des précurseurs des ostéoclastes, et, ensuite, C3 participerait au recrutement de ces ostéoclastes dans la matrice osseuse.

## Complément et astrocytes

L'observation de la présence de complément dans le cerveau n'est pas récente et les premières descriptions de dépôts de complément ont été faites sur des cerveaux de patients atteints de sclérose en plaques. Si une contribution du complément plasmatique est probable lors de rupture de la barrière hémato-encéphalique, dans certains cas, l'origine du complément dans les plaques naissantes n'est pas définie et l'hypothèse d'une source endogène a été suggérée [18]. La synthèse du complément dans le système nerveux central (SNC) a également été avancée dans le cas de la maladie d'Alzheimer. McGeer *et al.* [19] ont observé une augmentation de la synthèse des ARNm codant pour certains composants du complément.

La synthèse d'ARNm de C1q et de C4 a été observée dans le cas de modèles lésionnels du SNC [20, 21]. Ces observations indiquent que les cellules du cerveau sont capables de produire tout ou partie du système du complément.

La cellule microgiale est le candidat de choix pour cette fonction, de par sa parenté avec la lignée monocytaire/macrophage. De fait, la synthèse

de C3 par ce type cellulaire a été observée chez la souris [22]. Étrangement, il s'agit là du seul rapport de la synthèse *in vitro* de complément par la cellule microgiale. En revanche, il existe désormais un nombre important de travaux rapportant la synthèse du complément par l'astrocyte. Levi-Strauss et Mallat [23] furent les premiers à décrire la synthèse des composants C3 et B de la voie alterne par des astrocytes de rongeurs en culture. Ces résultats ont été confirmés par la suite et étendus à l'espèce humaine. C'est ainsi qu'en utilisant un modèle de lignées d'astrocytes humains, nous avons pu montrer la production de l'ensemble des protéines de la voie alterne [24]. La synthèse des protéines de la voie classique a été mise également en évidence [25], de même que celle des composants terminaux (C5-C9) [26].

Toutes les protéines néosynthétisées sont fonctionnelles. Le complément d'origine astrocytaire est donc susceptible de s'activer tant par la voie classique que par la voie alterne et d'assembler le complexe d'attaque membranaire. Cela implique la possibilité d'engendrer des fragments ac-

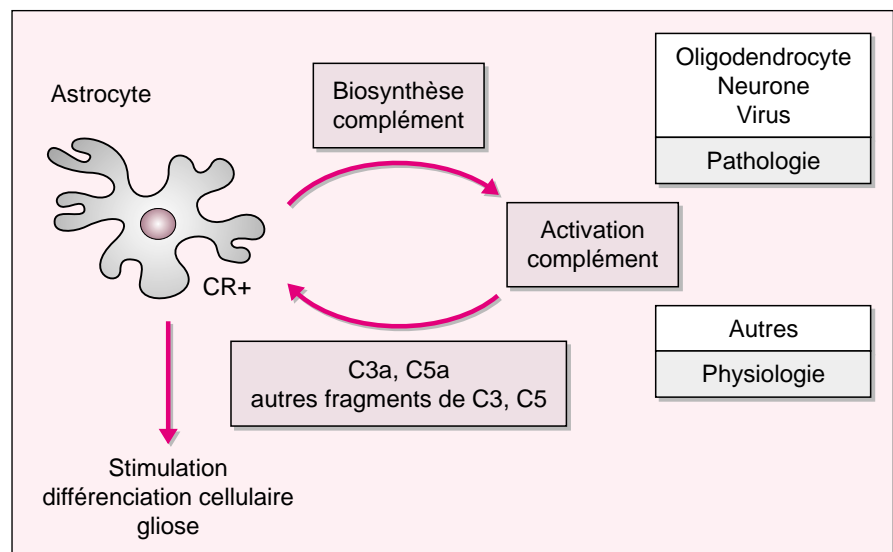


Figure 2. **Rôles éventuels du complément au sein du système nerveux central.** L'astrocyte peut (plus probablement dans un contexte inflammatoire) produire l'ensemble des protéines du complément. Ce système peut alors s'activer au contact des oligodendrocytes (sclérose en plaques) ou des neurones recouverts de dépôts amyloïdes (maladie d'Alzheimer) et concourir ainsi à la destruction de ces cellules. Ce système pourrait également s'activer au contact d'un autre activateur non identifié. Dans tous les cas, cette activation va conduire à la production de fragments actifs (dont les anaphylatoxines C3a et C5a, et le C3d) qui pourront, en retour, activer la cellule gliale via des récepteurs spécifiques.

tifs solubles telles les anaphylatoxines C3a et C5a et de déposer des fragments de C3 sur les surfaces cellulaires (iC3b, C3d).

Cette fonction de sécrétion du complément par les lignées astrocytaires n'est pas une propriété liée à la transformation de ces cellules car des confirmations de la synthèse des ARNm codant pour certains composants par des astrocytes fœtaux humains en culture ont été apportées par des études en RT-PCR [27].

Bien que certains composants soient constitutivement synthétisés en quantités très faibles, leurs synthèses sont généralement fortement augmentées par l'interféron- $\gamma$  [24-26, 28]. Cela est particulièrement net pour les facteurs B, H et les composants C2, C4 et C1-Inh. Toutefois, l'effet de l'interféron- $\gamma$  est ubiquitaire car l'ensemble des synthèses est réglé positivement. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et TNF ont un effet plus spécifique, elles augmentent ou diminuent les synthèses d'un nombre limité de composants [29]. L'effet de l'IL-1 sur les protéines de la voie alterne est en ce sens remarquable car cette cytokine augmente la synthèse de C3 tout en diminuant celle du facteur H [24]. Or, l'activation et l'inactivation de la voie alterne dépend du rapport de concentration entre les protéines dites activatrices (C3, facteur B) et inactivatrices (facteurs H et I). Nous pouvons ainsi constater que la régulation de la sécrétion des protéines de cette voie par l'IL-1 peut conduire à une activation incontrôlée de la voie alterne.

Des infections virales semblent également capables de potentialiser la synthèse du complément par l'astrocyte [30]. Outre les protéines solubles du système, l'astrocyte exprime les protéines membranaires régulatrices du système: MCP\* (CD46), DAF\*\* (CD55) et CD59 [31], MCP étant la protéine régulatrice majeure synthétisée par l'astrocyte. Cette synthèse astrogliale du complément peut être pertinente au regard des maladies

neurologiques humaines au cours desquelles l'activation du complément a été observée. Si, *in vivo*, les mécanismes de destruction du tissu nerveux par le complément ne sont pas connus, les études faites *in vitro* ont montré la grande susceptibilité de l'oligodendrocyte au complément (*m/s n° 8, vol. 5, p. 612*) [32]. Cette cellule, qui est la cellule myélinisante dans le SNC, a la faculté d'activer directement la voie classique du complément par interaction du C1q avec un composant membranaire non identifié. Cette activation va conduire à la lyse de la membrane de l'oligodendrocyte. Chez le rat, cette susceptibilité particulière à l'action du complément est due à un déficit de synthèse de l'inhibiteur membranaire du complexe d'attaque membranaire CD59 [33]. Le neurone également semble sensible à l'action du complément ; ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, l'activation du complément au contact des dépôts amyloïdes suggère une possible action cytotytique du complément sur le neurone [34].

Ainsi, le complément endogène apparaît comme un facteur dommageable potentiel pour le tissu nerveux à la fois au cours des processus démyélinisants et neurodégénératifs. Outre cet aspect délétère du complément, il peut être envisagé, par analogie avec les exemples vus précédemment, un rôle de ce complément endogène dans la physiologie et le développement du système nerveux central. Nos travaux préliminaires sur l'étude de la synthèse des récepteurs du complément par les cellules nerveuses concourent à accréditer cette hypothèse. En effet, nous avons pu démontrer la synthèse de plusieurs récepteurs du complément par les cellules gliales. Les récepteurs des anaphylatoxines C3aR et C5aR [35] ainsi que le récepteur de type 2 (CR2) ou CD21 sont synthétisés par les astrocytes en culture. Cela peut signifier que les fragments du complément C3a, C5a et C3d, libérés lors de l'activation du complément, auraient la capacité d'activer la cellule astrocytaire et peut-être ainsi de jouer un rôle dans le phénomène de gliose réactionnelle (*figure 2*).

## Conclusion

Ces trois exemples illustrent parfaitement l'apport des études sur les synthèses locales du complément à la compréhension des phénomènes participant au développement et à la physiopathologie des tissus concernés. Cet aspect du complément ne se limite pas aux exemples présentés ici et le système reproducteur en est une illustration caractéristique [36].

Ainsi, il apparaît maintenant de plus en plus nettement que le complément, outre son rôle capital d'élimination des micro-organismes, participe à des phénomènes d'activation et de prolifération de types cellulaires n'appartenant pas au système immunitaire. Le complément aurait cette dualité fonctionnelle de participer à la réparation et au développement des tissus dans lesquels il est synthétisé, mais également à leur destruction lors de situations pathologiques.

Maintenant que les acteurs de ce système sont tous parfaitement caractérisés, il est possible d'envisager de moduler et contrôler l'activation et l'inactivation de ce système à l'aide de protéines recombinantes, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques [37, 38] ■

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier *Monsieur Le professeur X. Le Loet* pour les conseils apportés à la rédaction du chapitre sur les ostéoclastes, et *Madame A. Chaube* pour la réalisation du manuscrit.

\* MCP: membrane control protein.

\*\* DAF: decay accelerating protein.

## TIRÉS À PART

P. Gasque.

## Summary

### Local synthesis of the complement proteins. New functions for the complement system

The complement system is primarily known as a blood killing system of pathogens, either directly or in combination with antibodies. Complement is also involved in the regulation of the immune response, phagocytosis of foreign particles and some of its fragments exhibit pro-inflammatory properties. This review wants to highlight new functions of the complement system. These functions are not connected with immunity and are specific of the tissue where complement is expressed. This new concept of complement functions has emerged from studies on so-called local expression of complement. Three different examples address this question. The adipose tissue expresses specifically the complement factor D, that is not expressed by the liver, the main source of complement in the blood. Factor D was first recognized as adipsin in the adipose tissue. Besides factor D, adipose tissue also expresses the other compo-

nents of the complement alternative pathway, suggesting that the activation of the endogenous alternative pathway can regulate the metabolism of adipocytes. In bone, C3, the pivotal molecule of the complement system, exerts two different functions in bone resorption. First, it acts as a differentiating factor for the commitment of macrophage-like cells into osteoclasts. C3 is produced by stromal cells in the bone marrow upon stimulation with derivatives of vitamin D. Second, C3 can recruit osteoclasts in the bone matrix through activation of C3 by the bone matrix and interaction with complement receptors expressed by osteoclasts. Finally, the recent discovery of endogenous sources of complement in the brain, microglia and astrocytes, and of the expression of some complement receptors by these cells argues for a role of complement in the physiopathology of the nervous tissue.



SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE CELLULAIRE DE FRANCE

correspondance (en anglais):  
cscs@sbct.fr - université paris-11  
4, rue de la Sorbonne  
75005 Paris - France  
adresse:  
lab. de biologie cellulaire  
4, rue de la Sorbonne  
75005 Paris  
Tél : (33) 1 44 27 39 31  
Fax : (33) 1 44 27 39 32  
E-mail : sbct@sbct.fr