

Exploring the interplay between chronic thrombo-inflammation and megakaryopoiesis, in the development of microvascular lesions during vasculitis-associated glomerulonephritis

Platelets, initially known for their hemostatic function, have emerged as significant contributors during inflammation. One consequential outcome of chronic inflammation is the pathological tissue remodeling leading to fibrosis, primarily mediated by TGF- β , with platelets being the primary circulating source of this factor. Microvascular inflammation is common in autoimmune inflammatory diseases, especially in vasculitis-associated glomerulonephritis, impacting the kidneys and leading to organ dysfunction. In these conditions, immune complexes trigger chronic inflammation by activating the complement and coagulation cascades, promoting the recruitment of platelets and leukocytes. Thrombo-inflammation involves both thrombotic and inflammatory processes, consuming platelets and leukocytes. Hematopoietic growth factors (HGFs) regulate hematopoiesis to maintain normal blood cell counts amidst excessive consumption.

Interestingly, the kidney is a recognized source of HGFs under physiological conditions. However, in cases of chronic thrombo-inflammatory injuries, I hypothesized that if the affected kidney possesses the capacity to release specific HGFs, the sustained production of platelets and leukocytes could exacerbate thrombo-inflammation, tissue damages and fibrosis, and precipitate organ dysfunction.

During my thesis, I explored this hypothesis using an experimental model of antibody-mediated chronic kidney disease (AMCKD) that mimic vasculitis-associated glomerulonephritis. I revealed that chronic thrombo-inflammation in experimental AMCKD was associated with the production of HGFs by the kidney, primarily Thrombopoietin (TPO), which skewed hematopoiesis towards excessive megakaryopoiesis and platelets production. Platelets produced under these chronic inflammatory conditions are dysfunctional and contribute to glomerular fibrosis via TGF- β . Remarkably, the neutralization of TPO in this model prevented the overproduction of platelets by the hematopoietic system, reduced chronic thrombo-inflammation and glomerular fibrosis, and improved kidney function. In addition, I extended my analysis from the mouse model to patients with vasculitis-associated glomerulonephritis, revealing the presence of glomerular thrombo-inflammation, TGF- β -dependent glomerular fibrosis, and elevated circulating TPO levels. These findings contributed to the identification of patients' responses to treatment.

In conclusion, my work unveils the role of TPO production by the injured kidney during AMCKD, remotely stimulating hematopoiesis in the bone marrow. TPO-driven megakaryopoiesis plays a crucial role in the promotion of chronic thrombo-inflammation, organ dysfunction, and fibrosis. These findings pave the way to the development of innovative therapeutic strategies targeting inflammatory megakaryopoiesis to prevent the production of dysfunctional platelets promoting chronic thrombo-inflammation in vasculitis-associated glomerulonephritis.

Étude de l'interaction entre la thrombo-inflammation chronique et la mégacaryopoïèse dans le développement des lésions microvasculaires aux cours des glomérulonéphrites associées aux vascularites.

Les plaquettes, principalement connues pour leur rôle dans l'hémostase, sont maintenant reconnues comme des acteurs essentiels lors de l'inflammation. Une conséquence majeure de l'inflammation microvasculaire est la dysfonction de l'organe et le développement de la fibrose, souvent induite par le TGF- β , dont les plaquettes sont la principale source circulante. L'inflammation microvasculaire est fréquemment rencontrée dans les maladies inflammatoires auto-immunes affectant les micro-vaisseaux, notamment dans les glomérulonéphrites associées aux vascularites, affectant les reins. Dans ces conditions, le déclenchement de l'inflammation chronique est provoqué par la présence de complexes immuns, qui activent à leur tour les cascades du complément et de coagulation, favorisant le recrutement de plaquettes et de leucocytes.

La thrombo-inflammation implique des événements thrombotiques et inflammatoires qui consomment à la fois les leucocytes et les plaquettes. Pour maintenir un nombre normal de cellules sanguines, les cytokines hématopoïétiques (HGFs) orientent l'hématopoïèse vers la production de leucocytes et de plaquettes. Le rein est une source reconnue d'HGFs en conditions physiologiques. Cependant, dans le cas de lésions thrombo-inflammatoires chroniques, mon hypothèse est que le rein atteint libère des HGFs, et booste la production continue de plaquettes et de leucocytes, aggravant la thrombo-inflammation et la fibrose.

Pendant ma thèse, j'ai exploré cette hypothèse en utilisant un modèle expérimental de maladie rénale chronique induite par des anticorps (AMCKD) qui imite la glomérulonéphrite associée aux vascularites. Mes résultats ont révélé que la thrombo-inflammation chronique dans l'AMCKD expérimentale était associée à la production d'HGFs par le rein, en particulier la Thrombopoïétine (TPO), qui favorise la mégacaryopoïèse et la production de plaquettes. Les plaquettes, sous l'influence de la TPO, sont pathogènes et contribuent à la fibrose glomérulaire via le TGF- β . La neutralisation de la TPO dans ce modèle permet de réduire la surproduction de plaquettes dans le système hématopoïétique, atténuant ainsi la thrombo-inflammation, la fibrose glomérulaire et améliorant la fonction rénale. Enfin, j'ai étendu mon analyse aux patients atteints de glomérulonéphrite associée aux vascularites, révélant la présence de thrombo-inflammation glomérulaire, de fibrose glomérulaire dépendante du TGF- β et de niveaux élevés de TPO circulant, contribuant ainsi à la classification des patients en fonction de leur réponse aux traitements.

En conclusion, mon étude dévoile le rôle de la production de TPO par le rein lésé lors de l'AMCKD, stimulant à distance l'hématopoïèse dans la moelle osseuse. La mégacaryopoïèse induite par la TPO joue un rôle crucial dans l'aggravation de la thrombo-inflammation chronique et de la fibrose. Ces découvertes ouvrent la voie pour nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les plaquettes et la TPO dans la glomérulonéphrite associée aux vascularites.

TPO promotes megakaryopoiesis and thrombocytosis, contributing to chronic thrombo-inflammation and TGF- β 1 dependent glomerular fibrosis during AMCKD

