

PARTENAIRES DE NOD2 DANS LES MICI BIOLOGIE & SANTÉ 2011



PHYSIO-2007

Coordonnateur: Jean-Pierre Hugot INSERM U843 Hôpital Robert Debré,
partenaire: Vincent Ollendorff INRA UMR866 DMEM Montpellier

Contexte et Objectifs

Nod2 est un gene de susceptibilité à la maladie de Crohn et la protéine NOD2 joue un rôle majeur dans l'homéostasie de la muqueuse intestinale notamment via le contrôle de la voie NFkappaB en réponse à un microbiote. Nous avons identifié de nouveaux interactants protéiques de NOD2 (NIP) et étudié leur rôle au niveau fonctionnel et génétique.

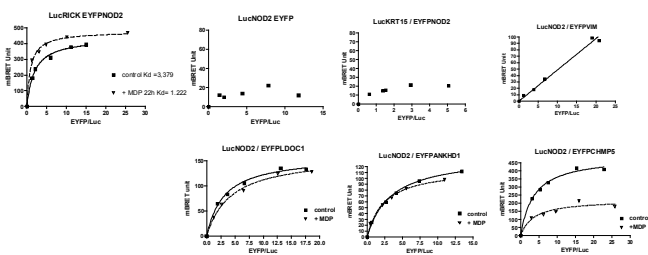
Résultats

DOUBLE HYBRIDE

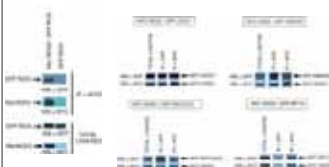


Gene ID	Lung Y2H Number of Y2H clones	Colon Y2H library		
		Screen1	Screen2	Screen3
RICK	4	3	1	-
DOCK7	3	-	-	-
DCTN1	2	-	-	-
GOLGB1	2	-	-	-
PRR16	1	-	-	-
ANKHD1	1	-	1	-
TRIM41	4	3	-	-
CHMP5	4	9	12	2
SDCCAG3	3	6	-	-
C10ORF67/C10ORF115	7	-	-	-
VIMENTIN	1	-	-	1
IKBIP	5	-	-	-
GOLGA6L5	10	5	-	-
KRT15	4	-	-	-
PPP1R12C	4	-	-	-
LDOC1	3	-	-	-
PPP2R3B	1	-	-	-

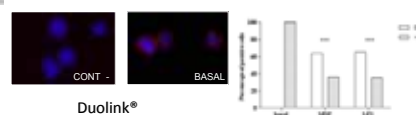
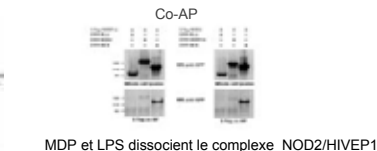
BRET



CO-IP NOD2/NIPS



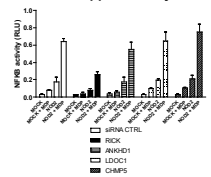
Interaction entre NOD2 ET HIVEP1



BILAN NIPS

Gene ID	Y2H	Co-IP	BRET	Interaction score (Total)	Function/ relation with NOD2 and NF-κB /relevant interaction partner
RICK	20	20	20	60	NOD2 effector for NF-κB activation/already described NIP
ANKHD1	10	20	10	40	Apoptosis/ Interacts with IKKα
CHMP5	20	0	20	40	MVB constituent required for late endosome function and lysosome fusion
SDCCAG3	15	15	10	40	Trafficking of TNFR1 / Interacts with VIM
LDOC1	10	20	10	40	Apoptosis/ negative regulation of NF-κB / Interacts with KRT15
TRIM41	20	10	10	40	Tripartite motif protein E3 Ubiquitin Ligase/ Interacts with IKKγ/NEMO
PPP1R12C	15	5	10	30	Negative regulation of NF-κB/ Interacts with PP1
KRT15	15	10	0	25	Intermediate filament/ Activated by AP-1 and repressed by NF-κB/ Interacts with LDOC1, VIM
C10ORF67	15	0	10	25	Intermediate filament/ Up-regulated by NF-κB and LPS/ Interacts with SDCCAG3, KRT15 and RICK.
VIMENTIN	10	10	0	20	Intermediate filament/ Activated by AP-1 and repressed by NF-κB/ Interacts with SDCCAG3, KRT15 and RICK.
DOCK7	10	0	10	20	GTP Exchange Factor of RAC1/ membrane trafficking and negative regulation of NOD2?
PPP2R3B	5	0	10	15	Negative regulation of NF-κB / Interacts with PP2
IKBIP	15	0	0	15	Interacts with IKKβ
PRR16	5	0	0	5	

NFkappaB activity



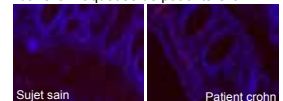
EXPRESSION

Gene Symbol	Fold up or down regulation in THP1 cells		
	+ MDP	+ LPS	+ MDP and LPS
NOD2	17.8	4.05	24.85
HIVEP1	2.25	3.98	7.29
ANKHD1	1.47	-1.20	1.87
TRIM41	-1.99	-2.42	-2.03
CHMP5	1.51	1.58	2.11
SDCCAG3	-1.07	-1.23	-1.15
VIM	5.95	3.10	7.16
IKBIP	1.22	-1.26	1.09
PPP1R12C	-1.08	-1.03	-1.06
LDOC1	-1.64	-3.02	-4.23
DOCK7	-1.22	-1.25	-1.08
PPP2R3B	-1.35	-1.50	-1.75

HIVEP1 est exprimé dans les macrophages intestinaux chez les patients



L'interaction NOD2/HIVEP1 est observée dans la muqueuse de patients Crohn



GENETIQUE

Analyse Génétique des snps associés à la MC par TDT pour les 16 gènes codant pour des NIPs:

✓ dock7, golgb1, ikkip et vim montrent une association modeste non répliquée

✓ le gène hivep1 montre une association répliquée sur 2 cohortes.

SNPID or haplotype	Family subgroup	Families cohort 1			Families cohort 2			Case-control cohort		
		T	U	P-value	T	U	P-value	Ca-Freq	Co-Freq	P-value
rs1409286	CD	130	103	0.076	-	-	>0.10	0.49	0.45	0.07
	NOD2WTCD	-	-	-	-	-	>0.10	0.47	0.45	0.0019
rs7751398	CD	-	-	-	-	-	>0.10	0.070	0.05	0.021
	NOD2WTCD	-	-	-	-	-	>0.10	0.072	0.05	0.043
Haplotype	CD	60	33	0.01	38	18	0.0072	-	-	-
	NOD2WTCD	32	7	0.000062	-	-	>0.10	-	-	-

Conclusions:

- Nouveaux interactants de NOD2 identifiés
- Hivp1 nouveau gene de susceptibilité possible à la maladie de Crohn

Raphaële Thiébaud, Sophie Esmiol-Welterlin, Patrick Lecine, Aurelie Hermant, Cendrine Nicoletti, Stephane Parnis, Julie Perroy, Jean-Paul Borg, Leigh Pascoe, Jean-Pierre Hugot, Vincent Ollendorff. Characterization and genetic analyses of new genes coding for NOD2 interacting proteins. En revision à J. Biol. Chem.

Thiébaud R, Esmiol-Welterlin S, Pascoe L, Jung C, Merlin F, Roy M, Zeleneka D, Colombel J.F. for the EPIMAD group, Lemann M. for the GETAID group, Beaugerie L, Ruemmele F, Turck D, Soufir N, Dieude P, Almer S, Tysk C, O'Morain M, Gassull M, Finkel Y, Lecine P, Berbebi D, Ollendorff V, Hugot J.P. HIVEP1 is a NOD2 partner which integrates TLR4 and NOD2 signalling and contributes to Crohn's Disease. En preparation.

Ces travaux font aussi partis intégrantes de 2 thèses soutenues en 2009 et 2010 (S. Esmiol-Welterlin et R. Thiébaud)

CONTACT :

ollendor@supagro.inra.fr
jean-pierre.hugot@rb.aphp.fr

