

Etude de la voie de signalisation des eicosanoïdes dans la mucoviscidose par les approches lipidomique et protéomique

Partenaire 1: Aleksander Edelman, INSERM U845, Paris

Partenaire 2: Alain Brunelle, ICSN – CNRS, Gif-sur-Yvette

Contexte et Objectifs

La mucoviscidose (MV) touche environ 1 naissance sur 4 000 en France. Elle est liée à des mutations du gène CFTR, codant un canal chlorure. La MV est une maladie multifactorielle associée au défaut de sécrétion de fluides dans les épithéliums (poumon, pancréas etc.) et à l'inflammation/infection chronique des voies respiratoires. Il n'existe pas actuellement de traitement efficace.

Notre projet avait pour objectifs d'étudier les liens entre le transport ionique dépendant de CFTR et l'inflammation (médiateurs lipidiques) d'une part, et d'autre part, de développer une stratégie permettant d'identifier les marqueurs pronostiques de l'évolution de la MV. Les deux objectifs étaient très importants pour la recherche de traitements efficaces et très peu de données existaient au départ du projet.

Résultats

Nous avons montré qu'il existe un complexe protéique composé de CFTR et de 3 protéines de la voie des eicosanoïdes. Au cours de l'inflammation ce complexe est transféré vers les radeaux lipidiques et contrôle la production d'eicosanoïdes. Un lien entre l'inflammation et CFTR a été précisé. Une recherche non prévue au départ a montré la formation d'autre complexe protéique entre la cytotkératine 8 et le CFTR muté, lequel empêche CFTR d'être acheminé à la membrane (brevet en cours).

La lipidomique a permis d'identifier des signatures des lipides marqueurs de gravité de la MV, et de localiser certains lipides dans les tissus par la technologie d'imagerie par spectrométrie de masse TOF-SIMS (Figure).

Conclusions – Perspectives - Impact

Les études réalisées ont fourni des nouvelles informations sur les mécanismes de réponse cellulaire à l'inflammation dans le contexte de la fonction de CFTR.

Concernant les approches lipidomiques, des nouvelles techniques et approches ont été développées pour l'analyse du plasma de patients. Ces techniques ont été appliquées à la recherche de marqueurs pronostiques de l'évolution de la maladie. Les résultats obtenus suggèrent des signatures lipidiques de valeur pronostique, ce qui pourraient mener à une optimisation des traitements. Néanmoins, des études confirmatoires multicentriques s'avèrent nécessaires. Finalement, pour la localisation des lipides dans les tissus des souris MV, nous avons adapté la méthode de TOF-SIMS et développé des approches statistiques pour analyse de données.

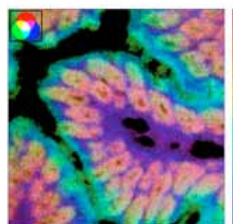


Figure: La distribution des lipides dans les cryptes de colon de souris CF par la méthode de spectrométrie de masse, TOF-SIMS.

Publications - Valorisation

Revue à comité de lecture :

1. Ollero M et al J Lipid Res. 2011 Feb 18.
2. Brulet M et al J Lipid Res. 2010;51(10):3034-45.
3. Guerrero IC et al PLoS One, 2009 Nov 6;4(11):e7735
4. Borot F et al . PLoS One. 2009 Oct 22; 4(10): e7116.
5. Dudez T et al BBA 2008 May;1783(5):779-88
6. Brunelle A et Laprevote O. ABC 2009, Jan;393(1):31-5.
7. Benabdellah F Anal Chem 2009 Jul 1;81(13):5557-60.

Chapitres d'ouvrage:

Titre: Cystic Fibrosis, Methods in Molecular Biology 2011.

Chapitre: Quantitative Differential Proteomics of Cystic Fibrosis Cell Models by SILAC, Guerrero et al. 213-225.

Chapitre: New lipidomic approaches in Cystic Fibrosis Ollero et al. 265-278. 1.

Brevet: Edelman, M. Ollero, J. Colas, G. Faure, E. Saussereau, I. Sermet –Gaudelus.no. 1000094627, European Patent Office, 15 Novembre, 2010. In process.

CONTACT :

Aleksander.edelman@inserm.fr