

Pancréatite chronique :
Du diagnostic moléculaire au traitement
(2006-2009 ; 2014-auj.)

Dr. Arnaud BOULLING

Chercheur INSERM

Journée APCH Roussay – 20/06/2015

Introduction

■ Parcours

Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé (2006-2009)

→ Bases moléculaires de la PC (PICRI 2006)

INSERM Brest (C. Férec)

Docteur en Biologie (2010-2013)

→ Génétique ophtalmique

Institut de Recherche en Ophtalmologie - EPFL, Sion

(D.F. Schorderet)

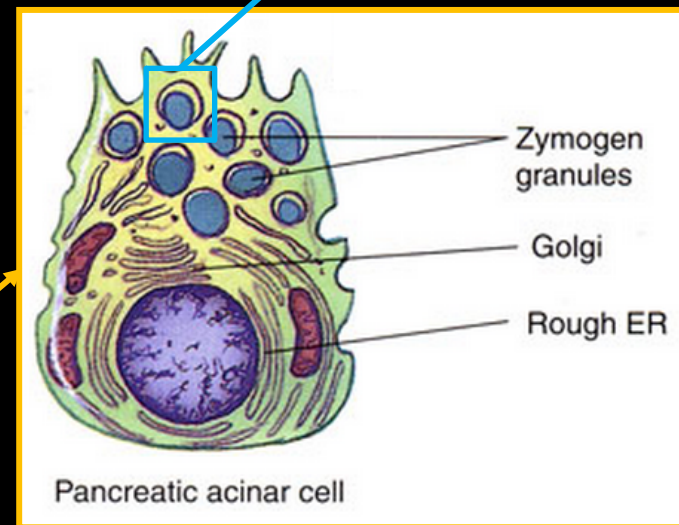
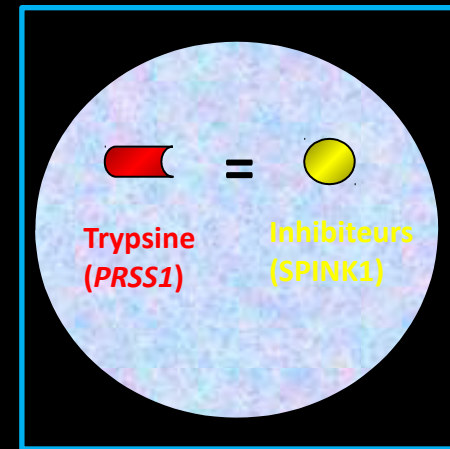
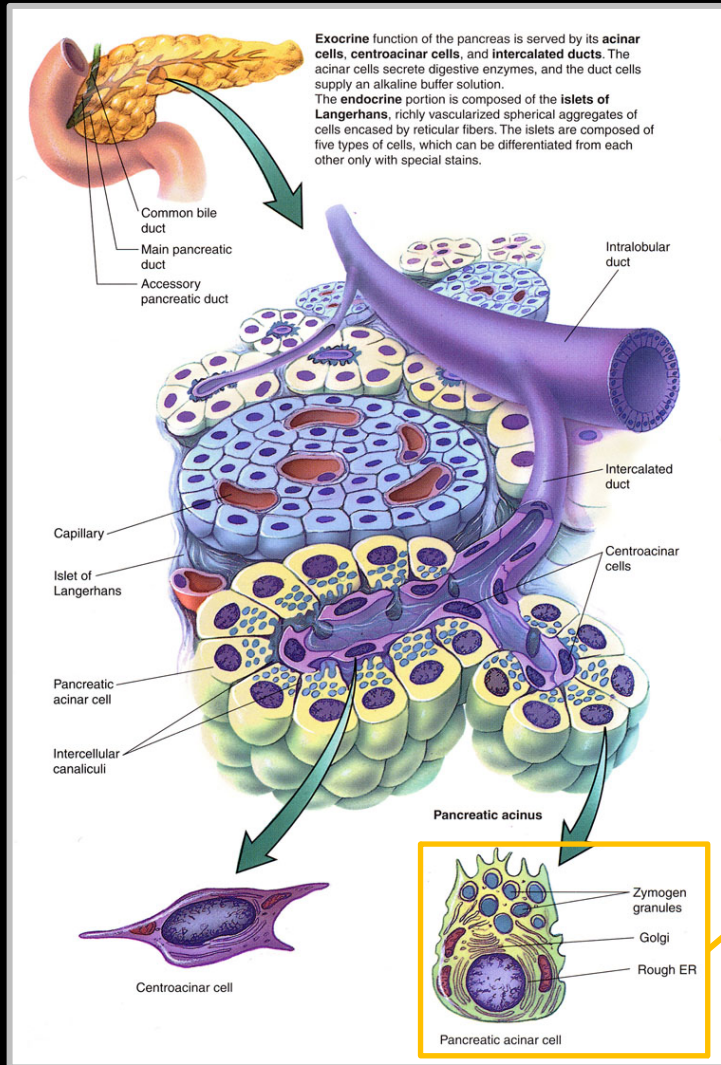
Chercheur Post-doctoral (2014-auj.)

→ Bases moléculaires de la PC

INSERM Brest (C. Férec)

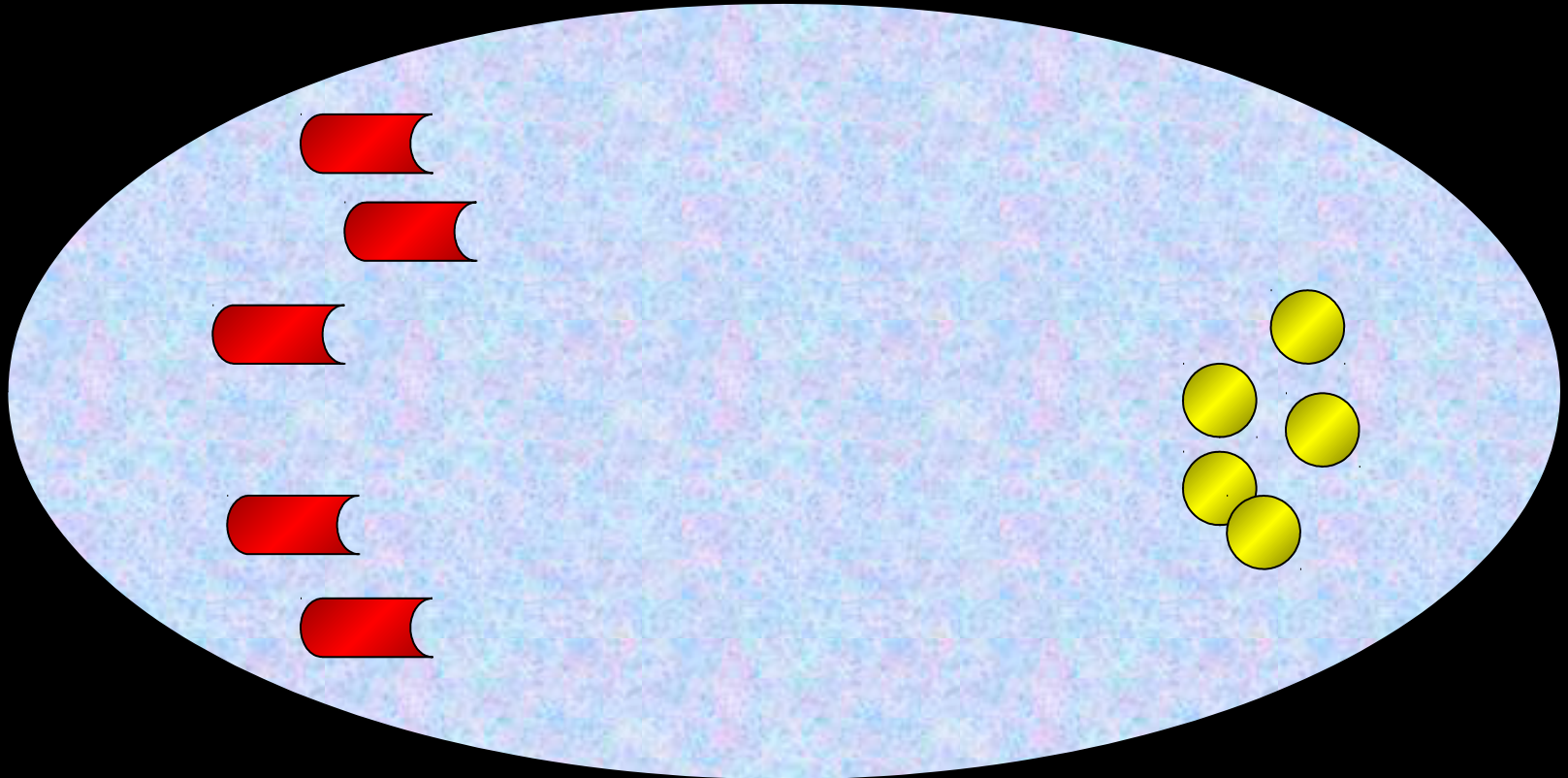
Introduction

■ La cellule acineuse du pancréas, un fragile équilibre... (1)



Introduction

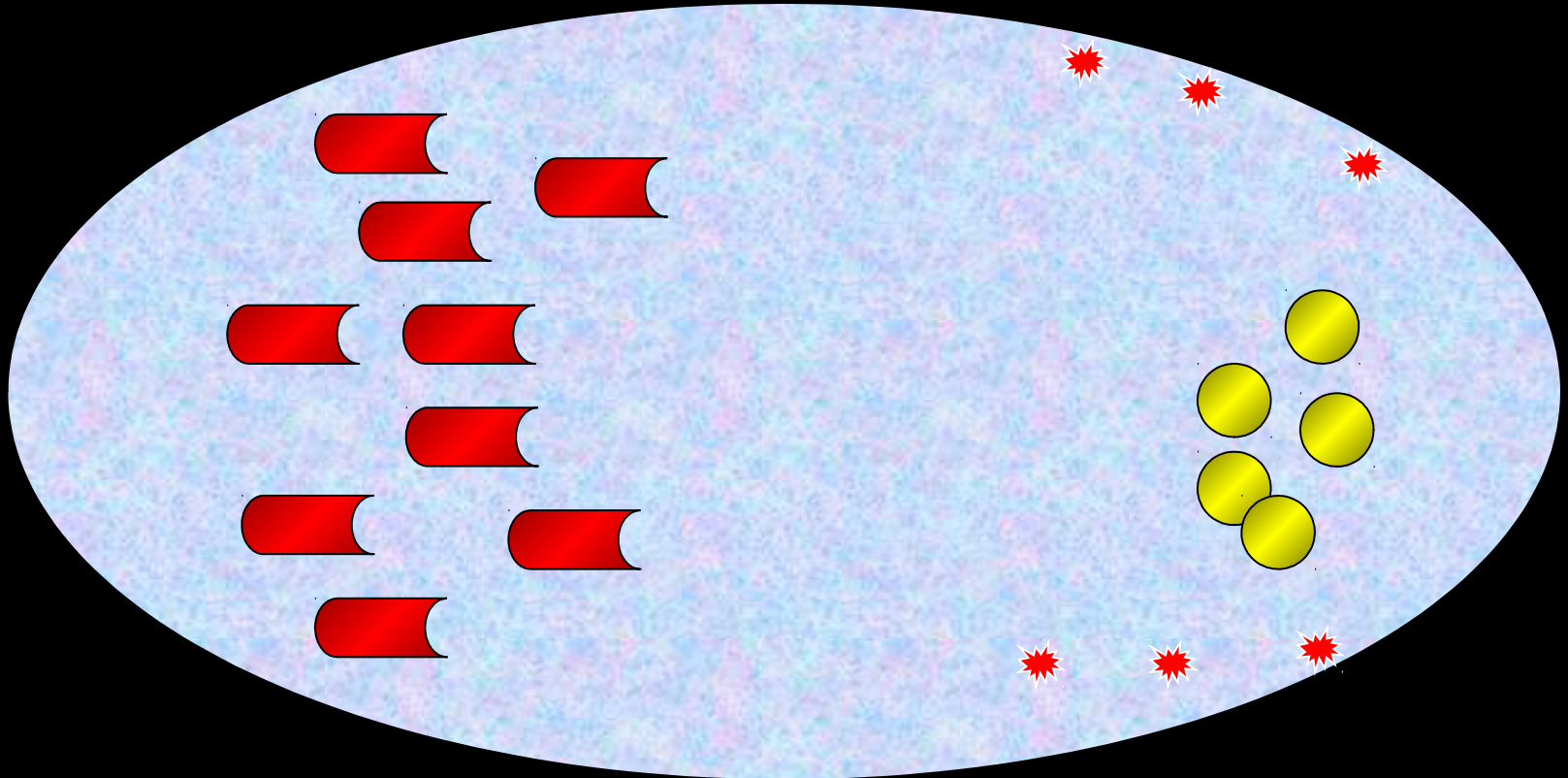
- La cellule exocrine du pancréas, un fragile équilibre... (2)



Situation normale

Introduction

- La cellule exocrine du pancréas, un fragile équilibre... (2)

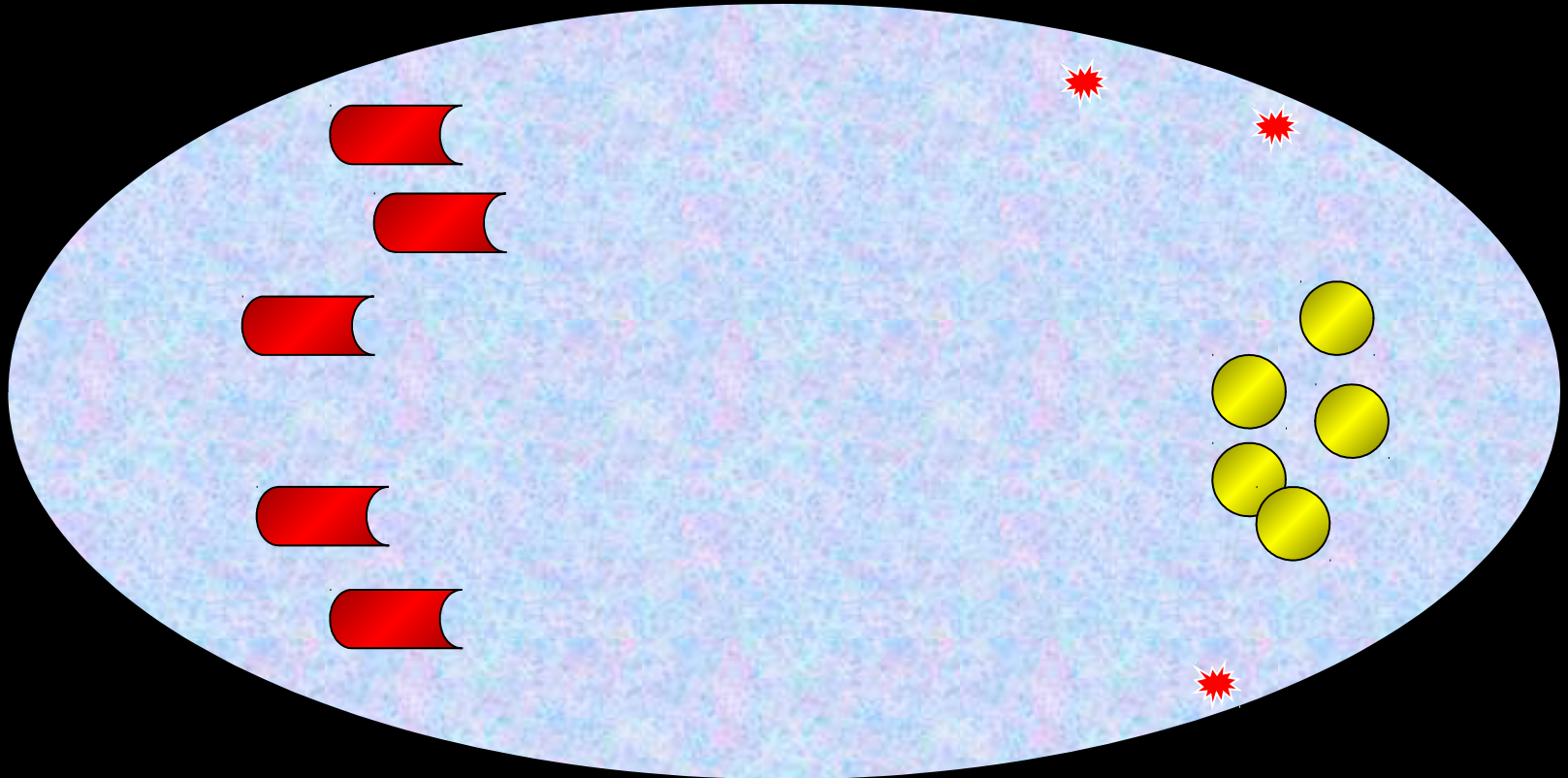


Excès de trypsine

→ **Pancréatite**

Introduction

- La cellule exocrine du pancréas, un fragile équilibre... (2)



Manque d'inhibiteur

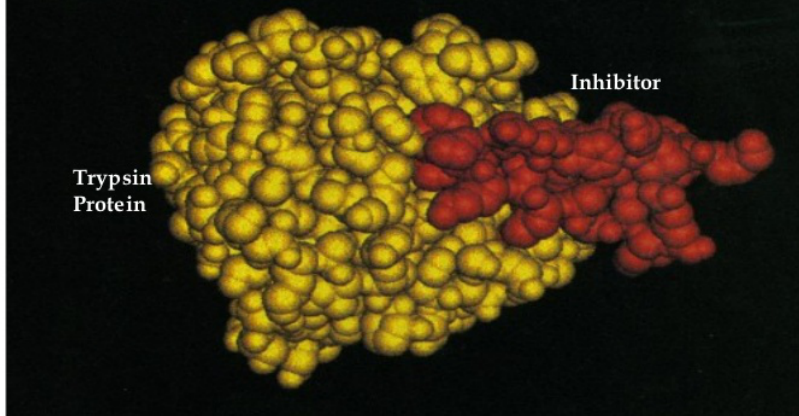
→ **Pancréatite**

Introduction

- La cellule exocrine du pancréas, un fragile équilibre... (3)

All mers – Protein-Small Molecule Interaction

Trypsin / Bowman-Birk Inhibitor



e.g. Enzyme-Inhibitor Complex



➔ Le complexe trypsine inhibiteur

- Aspect des recherches sur la PCH à l'UMR1078

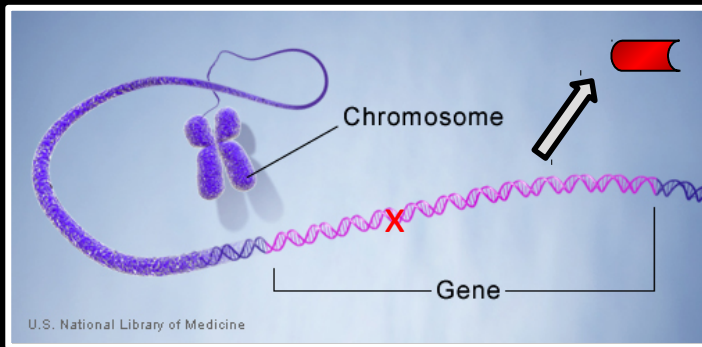
➔ Compréhension des mécanismes moléculaires de la PCH (diagnostic moléculaire/prévention)

➔ Développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes

Identification des anomalies

■ Génétique des PC héréditaires

La PC héréditaire est causée par un défaut génétique : une mutation



Celui-ci entraîne :

- Soit un **gain d'activité de la trypsine (*PRSS1*)**
- Soit une **perte d'activité de son inhibiteur (*SPINK1*)**

■ Questions :

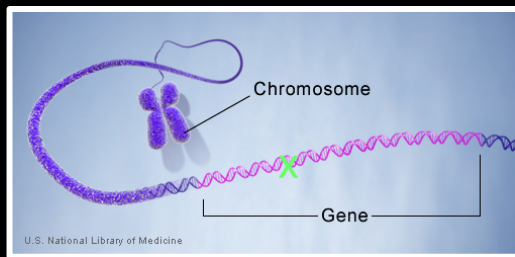
Quelles sont ces anomalies?

Comment modifient-elles l'équilibre trypsine/inhibiteur?

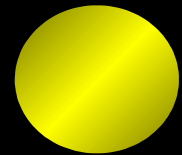
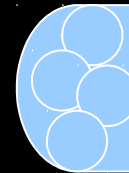
Identification des anomalies

■ Gain d'activité de la trypsine (PRSS1)

➔ Mutation qui modifie la trypsine (+ stable/ +active) **(R122H)**



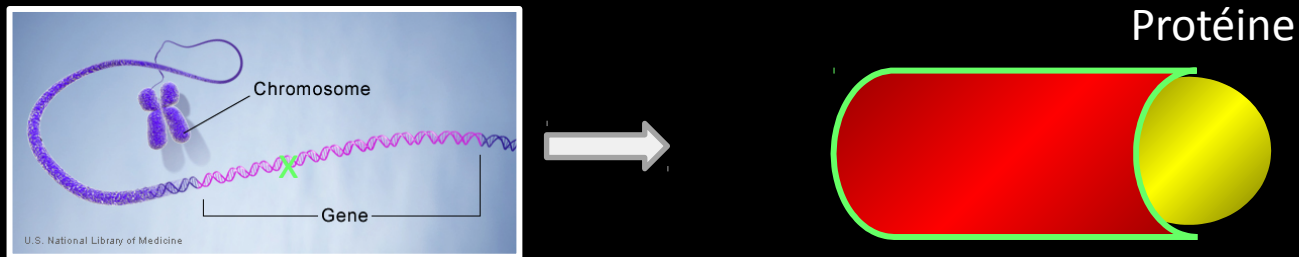
Protéine



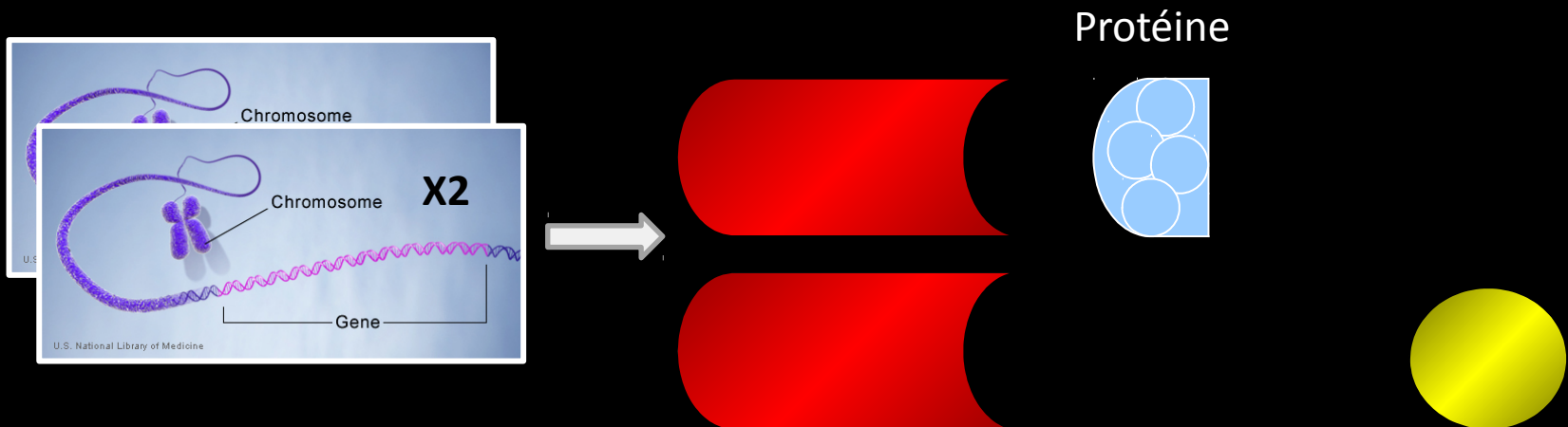
Identification des anomalies

■ Gain d'activité de la trypsine (PRSS1)

➔ Mutation qui modifie la trypsine (+ stable/ +active) (**R122H**)



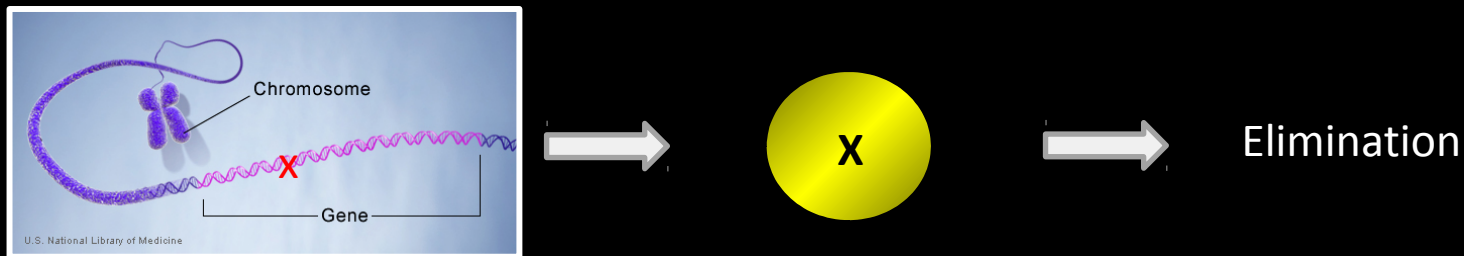
➔ Mutation qui modifie la quantité de trypsine (**Duplication/Triplication**)



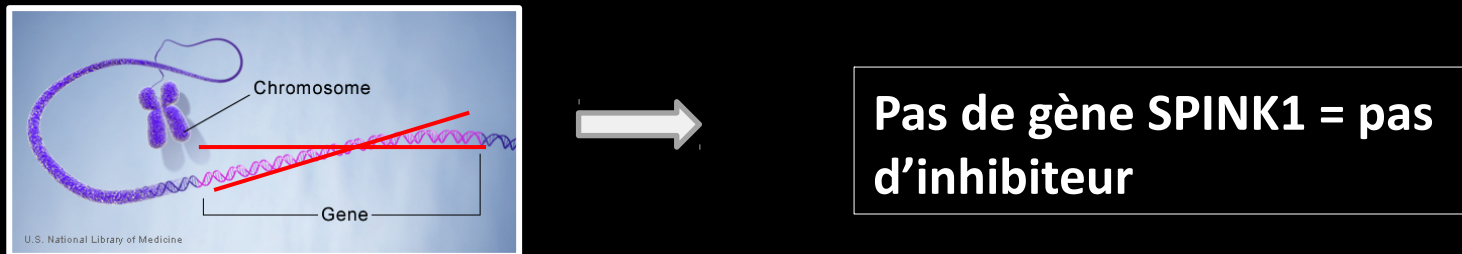
Identification des anomalies

■ Perte d'activité de l'inhibiteur (SPINK1)

→ Mutation qui entraîne la destruction de l'inhibiteur

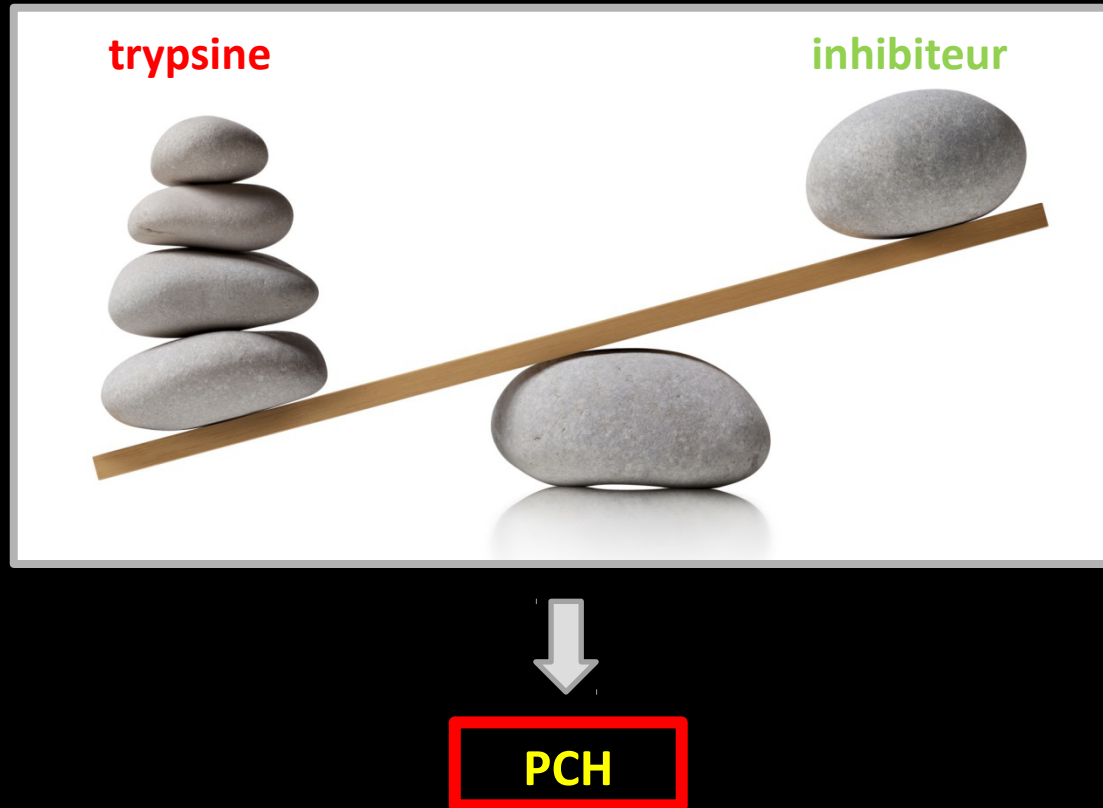


→ Absence d'une des copies du gène SPINK1



Identification des anomalies

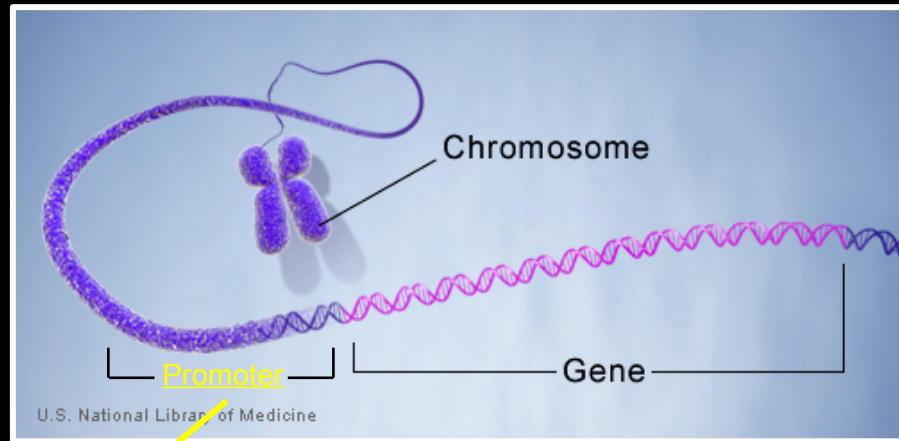
- En bref....



→ Equilibre trypsine/inhibiteur très important

Identification des anomalies

- Depuis mars 2014

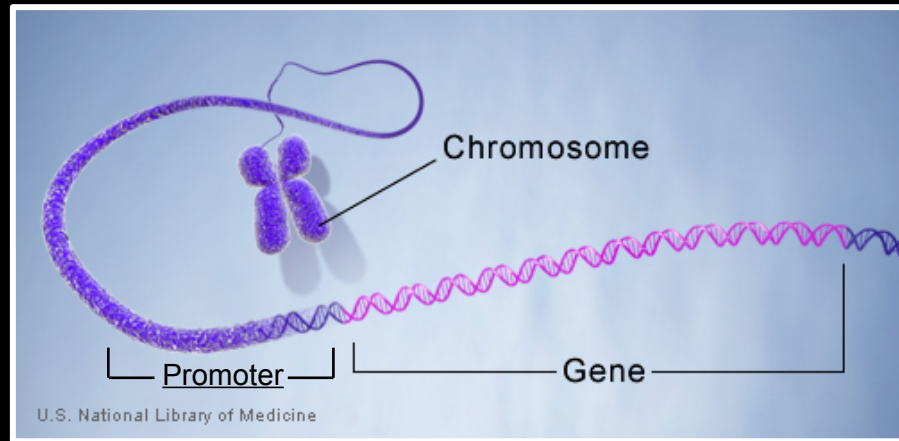


→ Le promoteur contrôle le niveau d'expression d'un gène

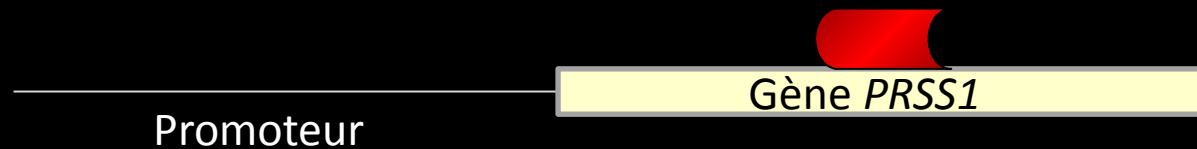
Par exemple, il peut augmenter ou diminuer la quantité de Trypsine à produire (ou d'inhibiteur)

Identification des anomalies

- Depuis mars 2014

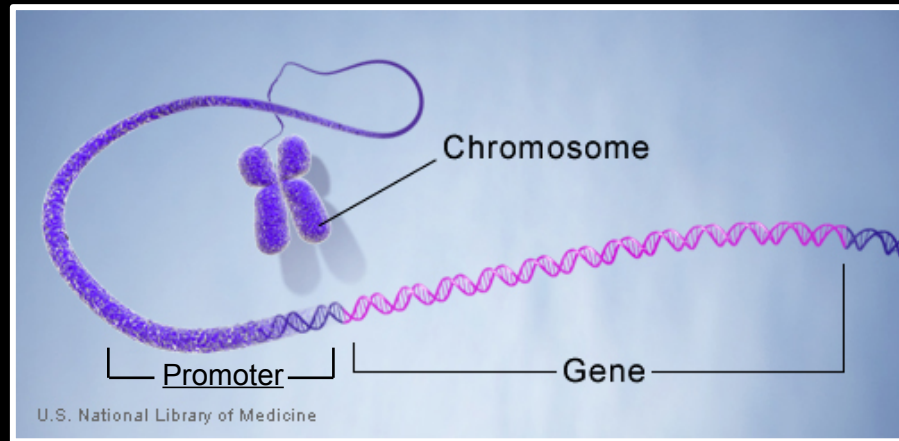


Facteur de transcription



Identification des anomalies

- Depuis mars 2014

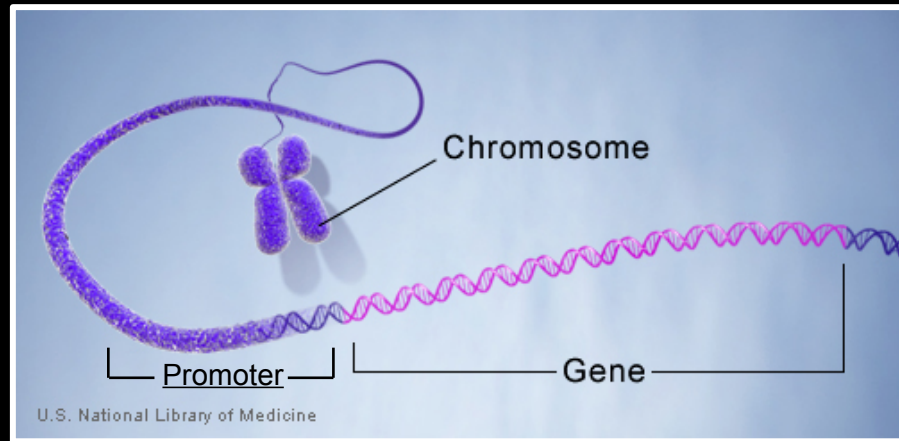


Facteur de transcription



Identification des anomalies

- Depuis mars 2014



Facteur de transcription



X
Promoteur

Gène *PRSS1*

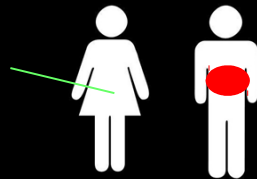
« Perte de fonction » de PRSS1

Identification des anomalies

▪ Effets des mutations des promoteurs

- Effet très souvent **modéré**
- **Non responsable** d'une PCH (plutôt facteurs de risque PCI/PCA)
- Peut probablement jouer un rôle dans la **pénétrance** de la PCH

Mutation
« perte de
fonction »
PRSS1



R122H
(PCH)



R122H + **protection** =
individu sain

- Il faut étudier les mutations des promoteurs pour:
- 1) mieux **prévoir** l'apparition de la PCH (diag/prévention)
 - 2) Développer des approches **thérapeutiques** visant à rétablir des niveaux de trypsine ou de son inhibiteur normaux

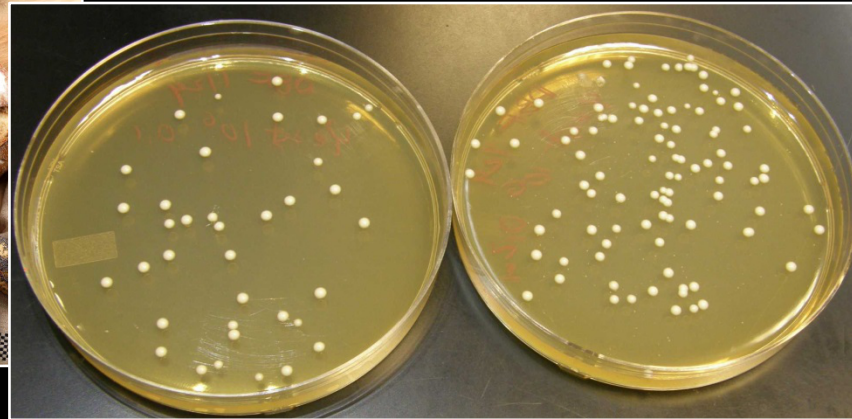
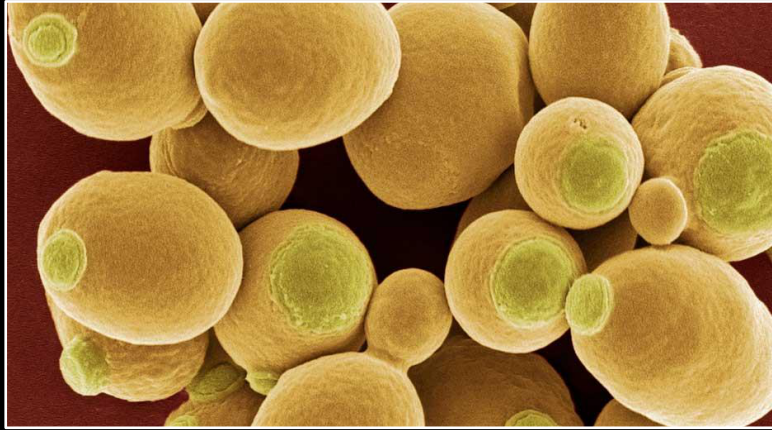
- Aspect des recherches sur la PCH à l'UMR1078

➔ Compréhension des mécanismes moléculaires de la PCH (diagnostic moléculaire/prévention)

➔ Développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes

Pistes thérapeutiques

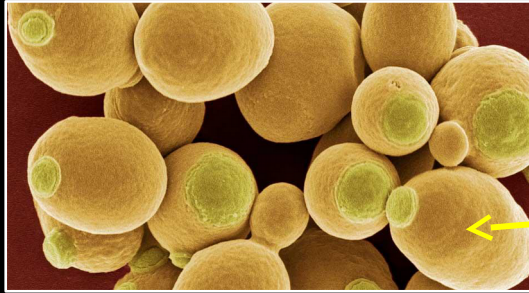
- La levure, modèle de pathologie et outil de criblage de molécules



➔ Groupe levure de l'UMR1078 (Pr. Marc Blondel)

Pistes thérapeutiques

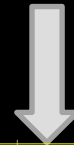
- La levure, modèle de pathologie et outil de criblage de molécules



Incorporation du gène
PRSS1 humain

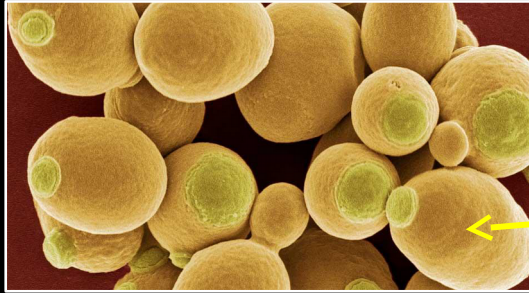


Activation du gène
PRSS1 humain



La trypsine est
produite par PRSS1.
L'excès de trypsine
tue la levure

- La levure, modèle de pathologie et outil de criblage de molécules

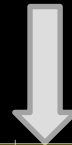


Incorporation du gène
PRSS1 humain



Ajout d'une molécule
à tester sur la boîte

Activation du gène
PRSS1 humain



La trypsine est produite par
PRSS1. Si la **molécule** est
capable de bloquer l'activité de
la trypsine, **la levure survie**

Des centaines
de composés
peuvent être
testés de cette
manière !



Merci pour
votre attention !



ASSOCIATION DE TRANSFUSION SANGUINE
ET DE BIOGENETIQUE
GAËTAN SALEUN



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

