



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

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)

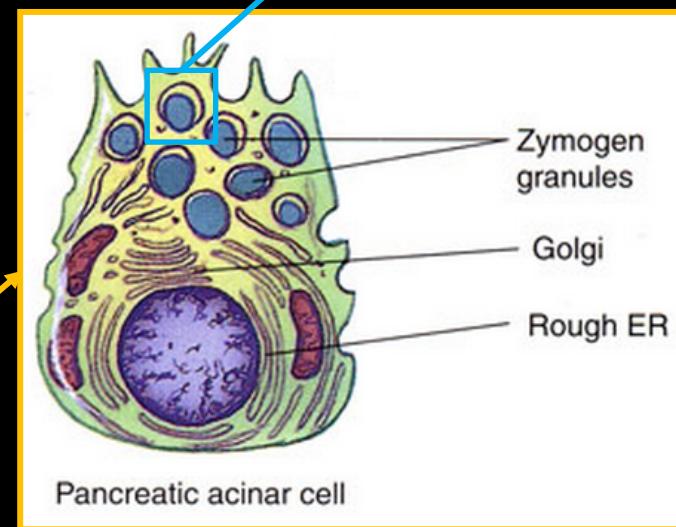
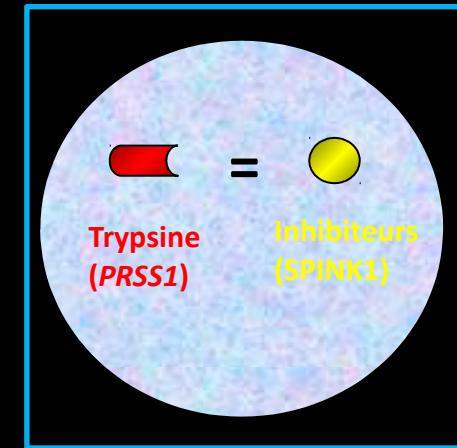
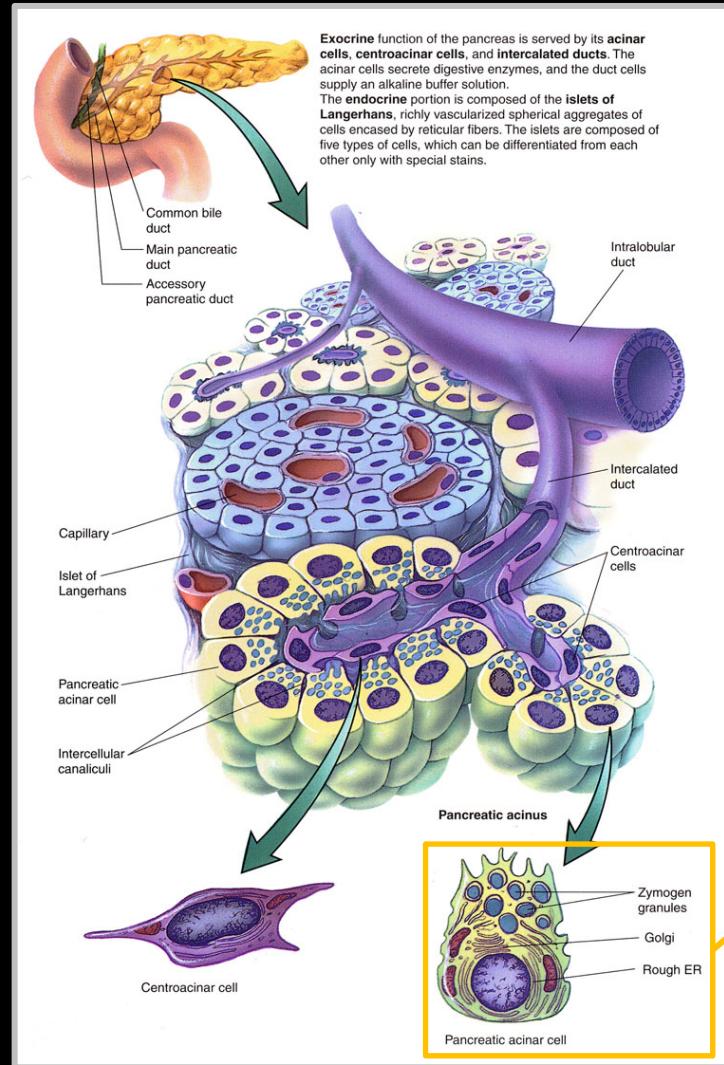
Chercheur Post-doctoral (2014-aj.)

➔ Bases moléculaires de la PC

INSERM Brest (C. Férec)

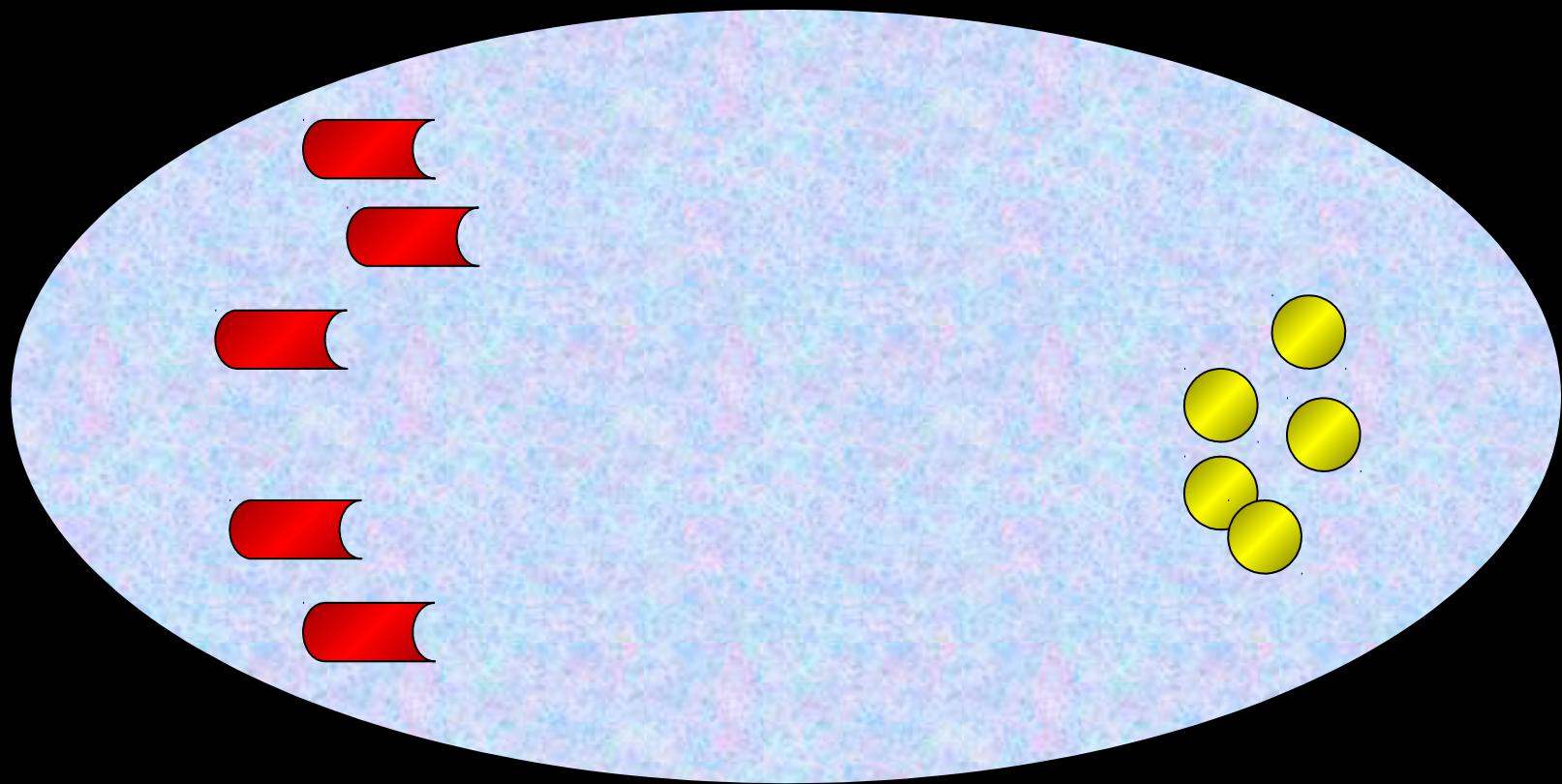
Introduction

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



Introduction

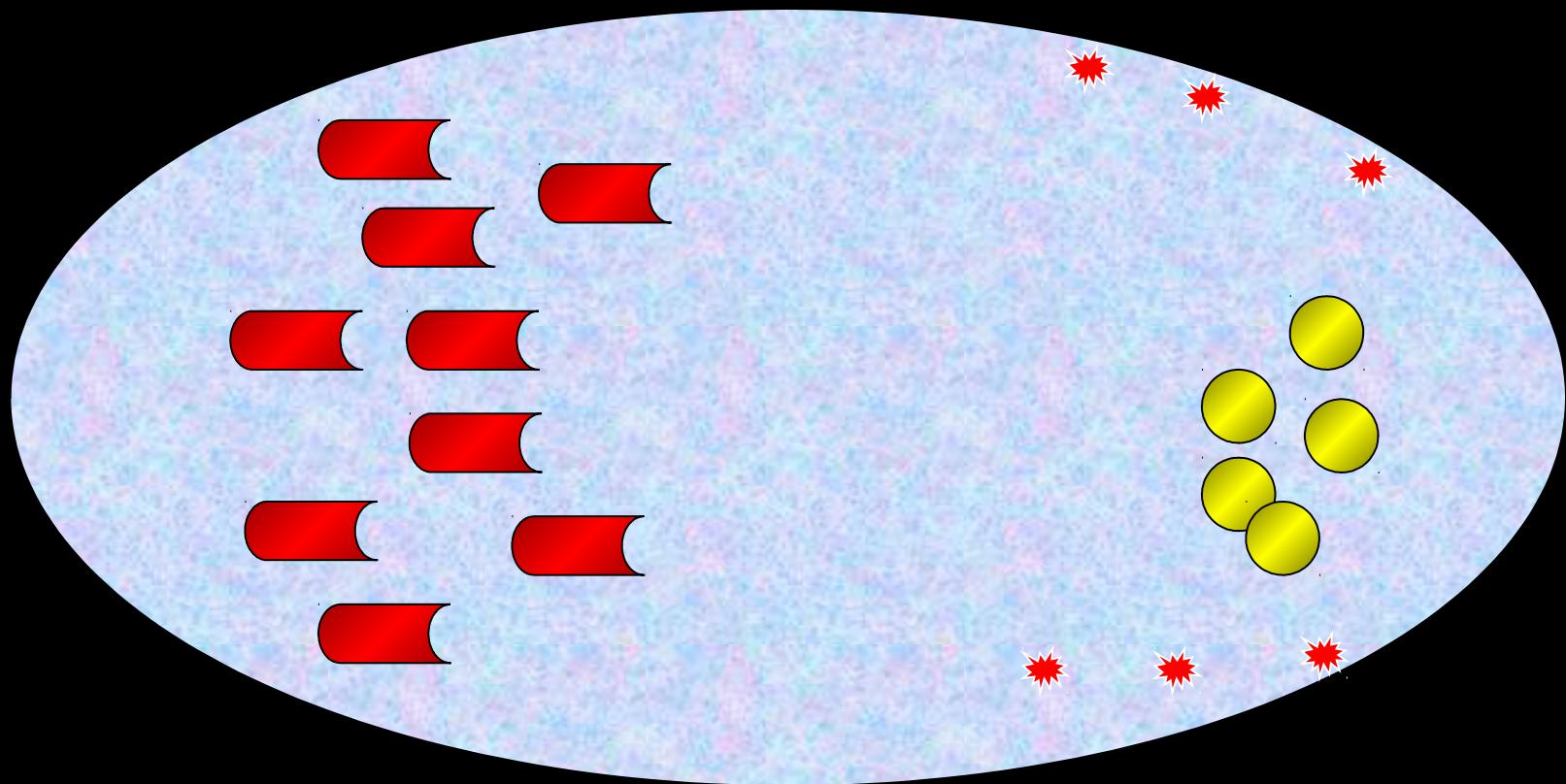
- La cellule exocrine du pancréas, un fragile équilibre... (2)



Situation normale

Introduction

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

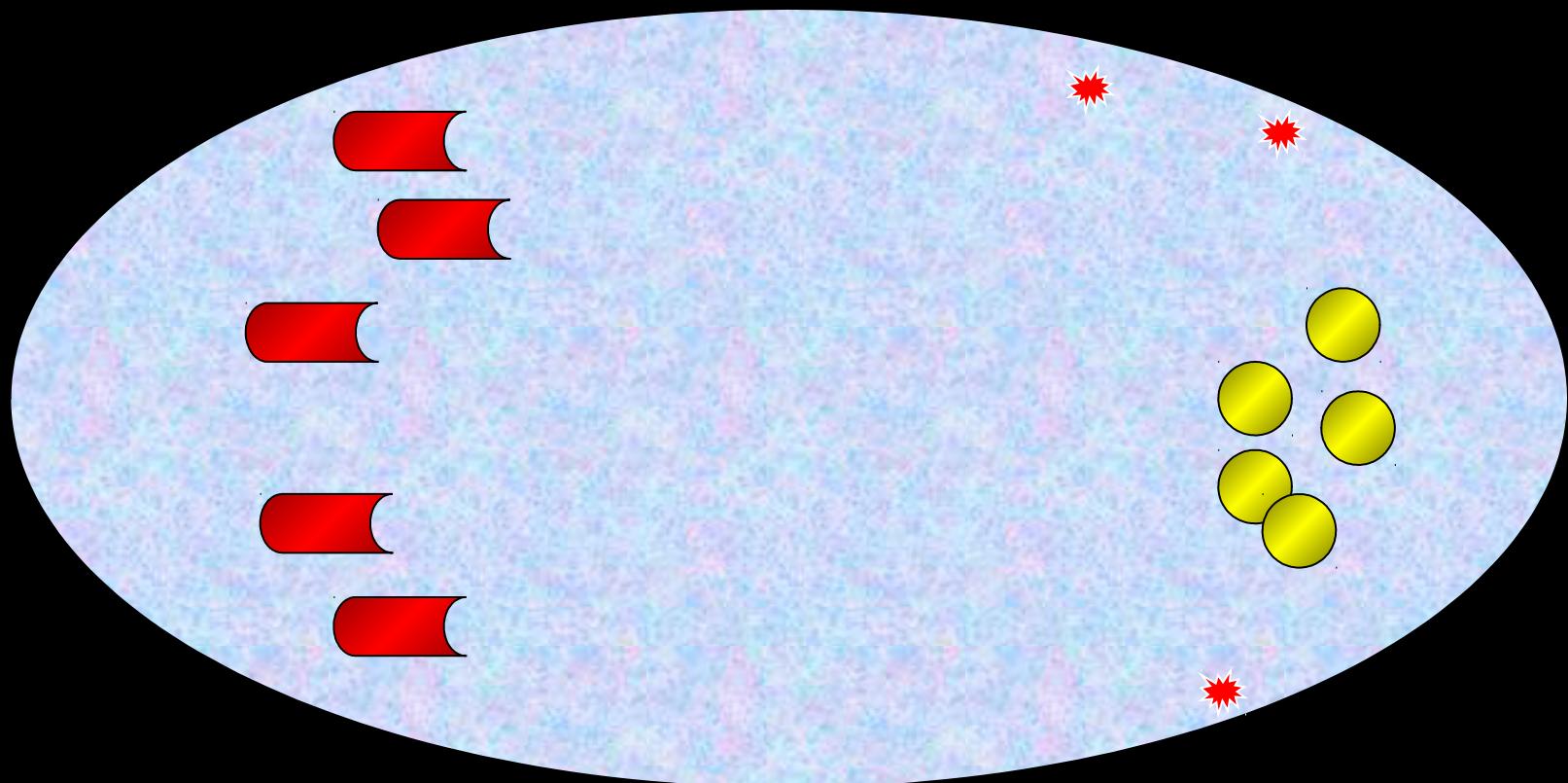


Excès de trypsine

➔ Pancréatite

Introduction

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

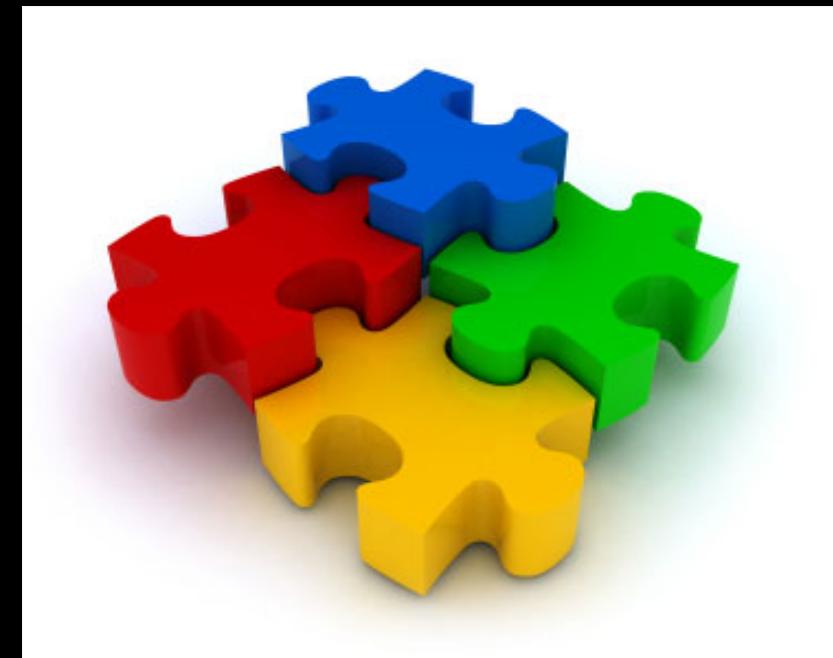
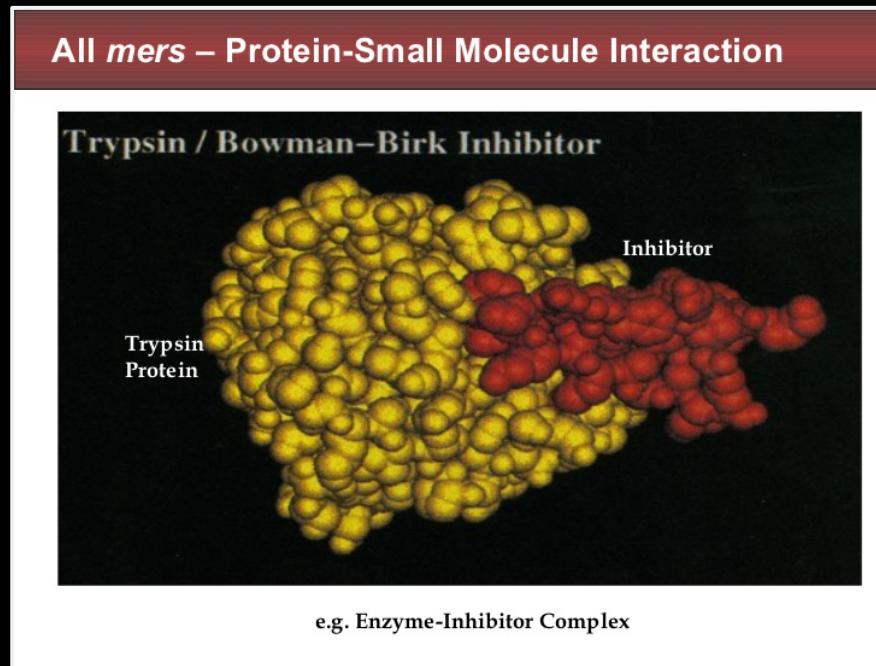


Manque d'inhibiteur

➔ Pancréatite

Introduction

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



➔ Le complexe trypsine inhibiteur

Introduction

- Aspect des recherches sur la PCH à l'UMR1078

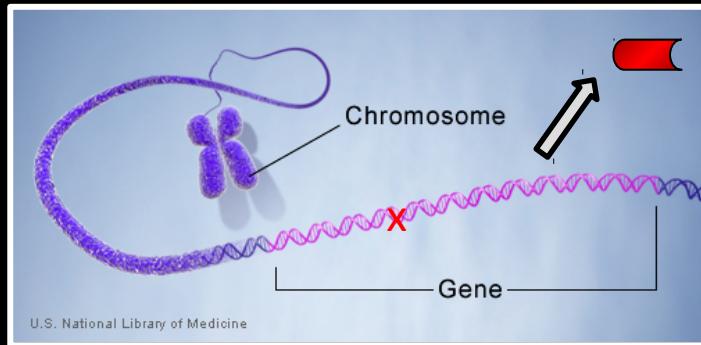
➔ Compréhension des mécanismes moléculaires de la PCH (diagnostic moléculaire/prévention)

➔ 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 :

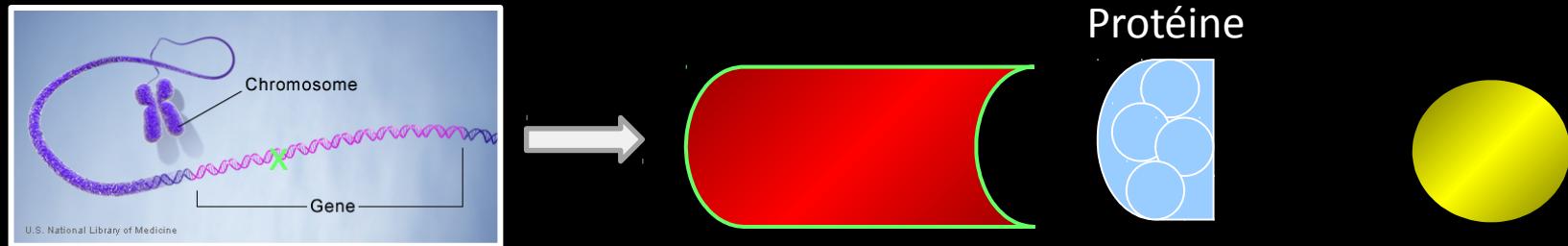
Quelles sont ces anomalies?

Comment modifient-elles l'équilibre trypsine/inhibiteur?

Identification des anomalies

- Gain d'activité de la trypsine (PRSS1)

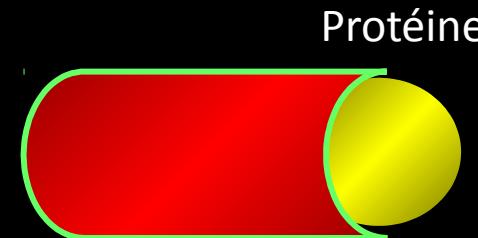
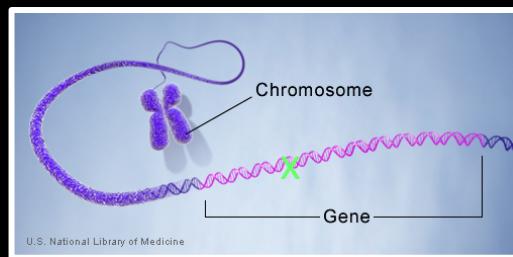
→ Mutation qui modifie la trypsine (+ stable/ +active) (**R122H**)



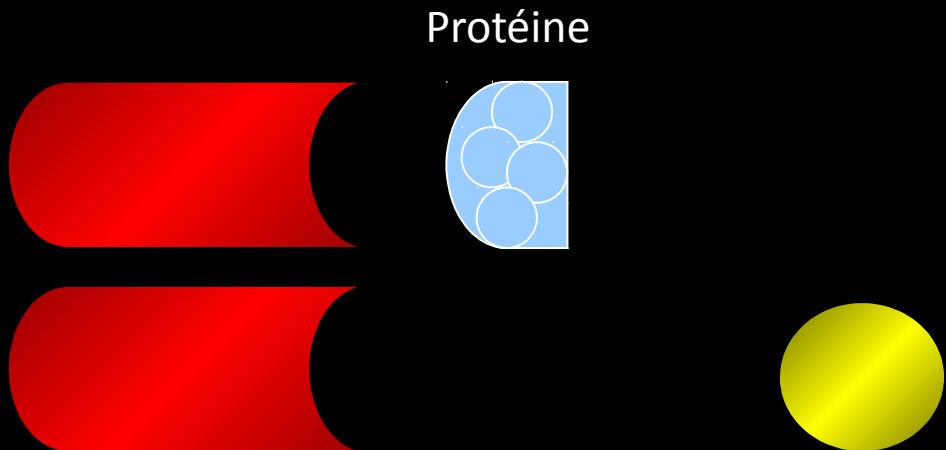
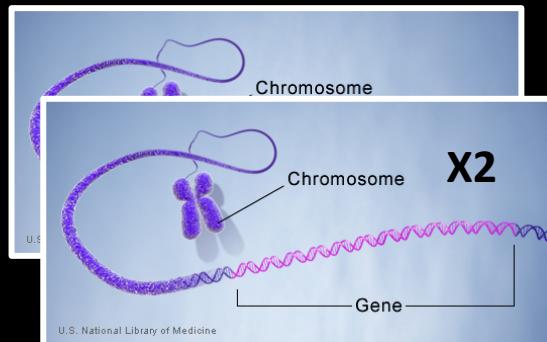
Identification des anomalies

- Gain d'activité de la trypsine (PRSS1)

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



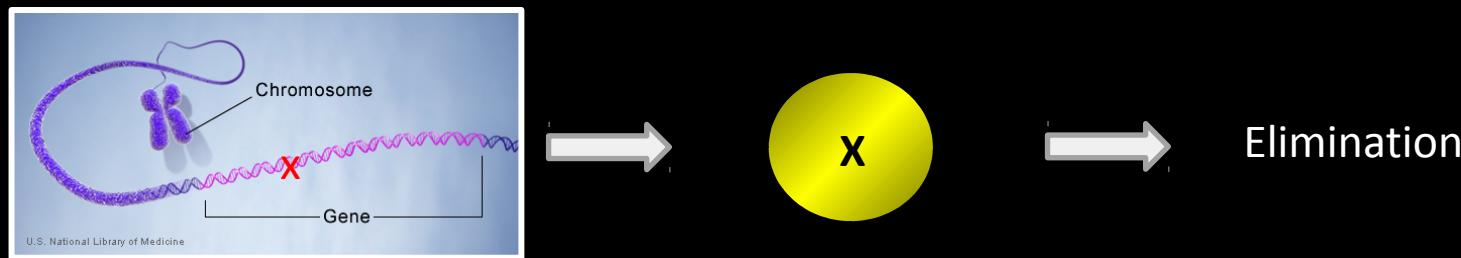
→ Mutation qui modifie la quantité de trypsine (**Duplication/Tripllication**)



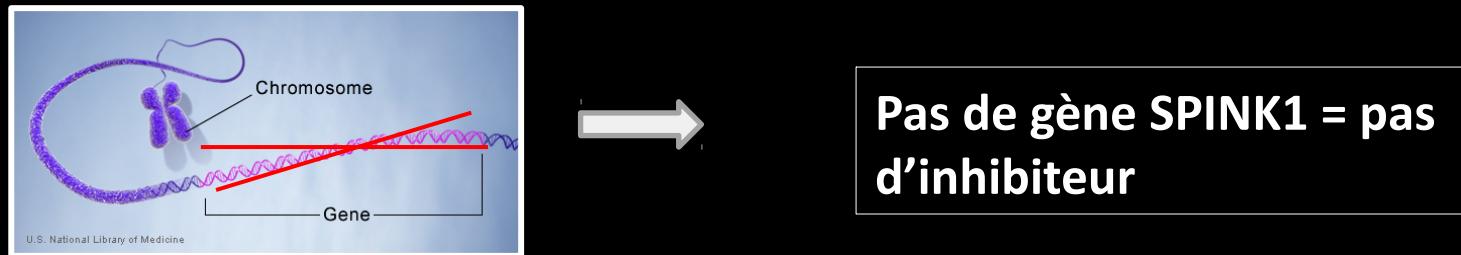
Identification des anomalies

- 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....

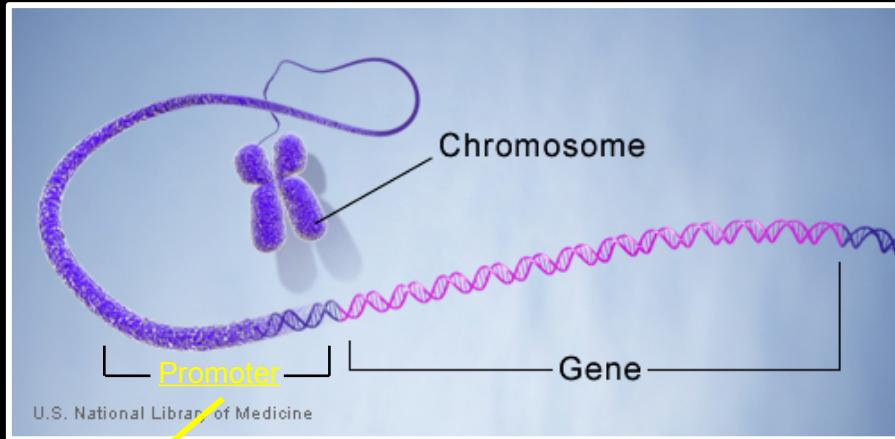


PCH

→ Equilibre trypsine/inhibiteur très important

Identification des anomalies

- Depuis mars 2014

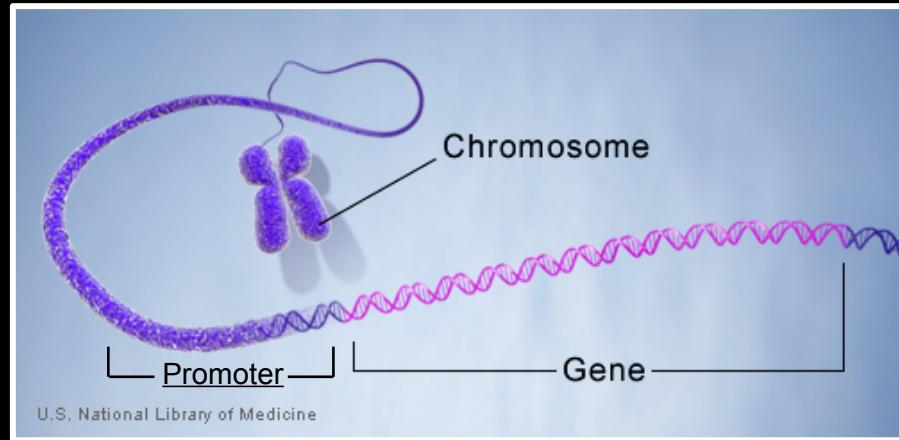


→ Le promoteur contrôle le niveau d'expression d'un gène

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



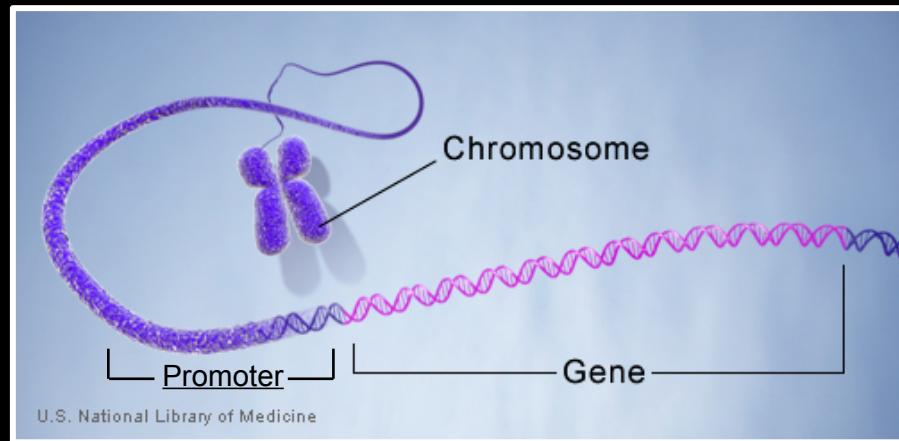
Promoteur

Gène *PRSS1*



Identification des anomalies

- Depuis mars 2014



Facteur de transcription



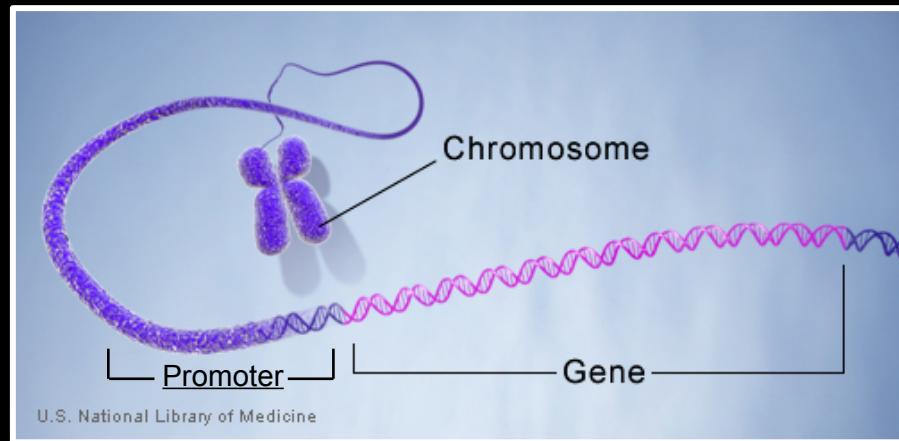
Promoteur

Gène *PRSS1*

« Gain de fonction » de *PRSS1*

Identification des anomalies

- Depuis mars 2014



Facteur de transcription



X

Promoteur

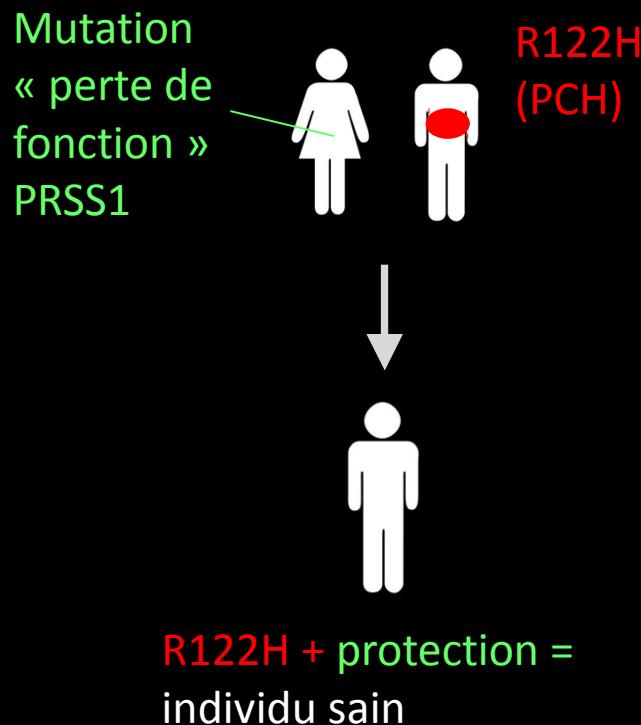
Gène *PRSS1*

« 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



→ 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

Introduction

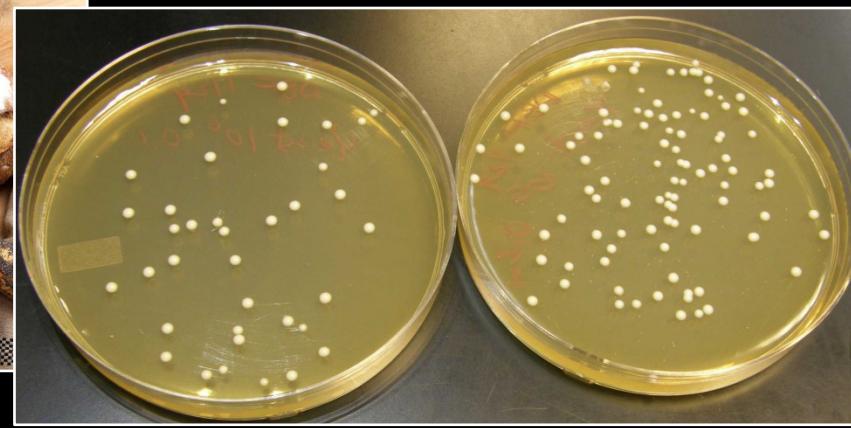
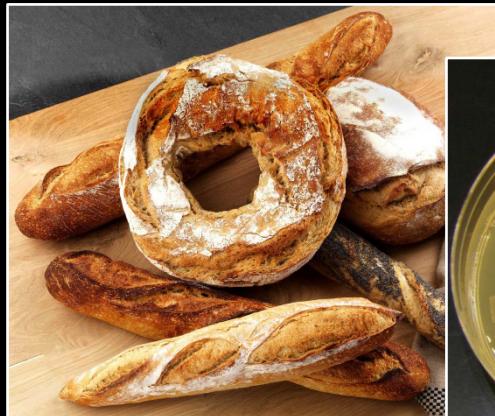
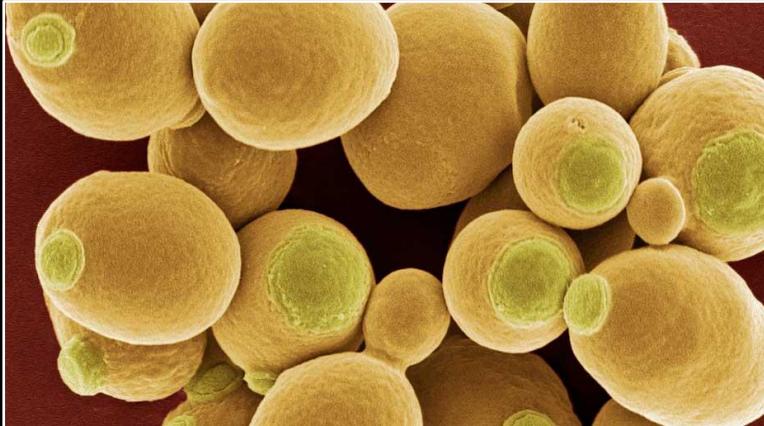
- Aspect des recherches sur la PCH à l'UMR1078

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

➔ Développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes

Pistes thérapeutiques

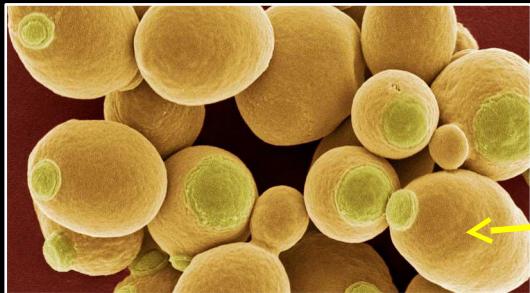
- La levure, modèle de pathologie et outil de criblage de molécules



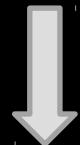
→ Groupe levure de l'UMR1078 (Pr. Marc Blondel)

Pistes thérapeutiques

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



Incorporation du gène
PRSS1 humain



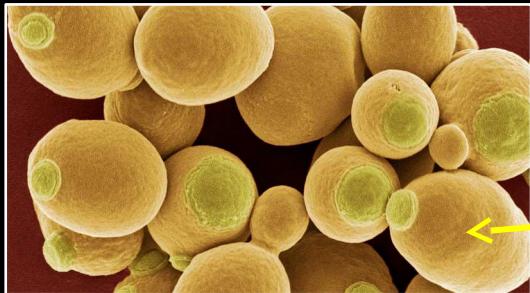
Activation du gène
PRSS1 humain



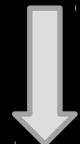
La trypsine est
produite par PRSS1.
L'excès de trypsine
tue la levure

Pistes thérapeutiques

- 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 BIOPÉNÉTIQUE
GAËTAN SALEUN



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

