



Paris, le 26 novembre 2008

Information presse

Lutte contre la mucoviscidose : le projet européen NEUPROCF présente ses résultats à l'occasion de sa conférence finale

NEUPROCF est un projet de recherche européen dédié au développement de méthodologies afin d'analyser des biomarqueurs pour améliorer le pronostic de la mucoviscidose. Coordonné par l'Inserm (coordonnateur scientifique : M. Aleksander Edelman, Directeur de recherche CNRS, directeur d'équipe, au sein de l'Unité Inserm 845, Hôpital Necker), ce projet regroupe les équipes de recherche et les services cliniques de 7 pays européens¹.

Au terme de son financement dans le cadre du 6^e PCRDT, les scientifiques du projet viennent de dresser le bilan de leurs 3 années de travail.

La mucoviscidose est une maladie qui touche les voies respiratoires et le système digestif. Près de 6 000 patients en sont atteints en France. Elle est associée au dysfonctionnement du transport des fluides dans les organes tels que les poumons, l'intestin ou le pancréas. Dans les poumons, la maladie se traduit par une bronchopathie chronique inflammatoire et surinfectée, principale cause de la mortalité. Le seul traitement au stade avancé de la maladie est la greffe de poumon. Aujourd'hui, 19 ans après l'identification de gène CFTR dont les mutations sont à l'origine de la maladie, il n'existe toujours pas de traitement efficace de la maladie.

Le traitement de la mucoviscidose nécessite la mise en place des nouvelles pharmacothérapies. Ce traitement doit être adapté aux principales caractéristiques des patients, notamment en fonction du degré de sévérité des patients. L'idéal serait de connaître le potentiel évolutif de la maladie de façon très précoce afin de cibler les thérapeutiques, en quelque sorte un traitement à la carte.

C'est dans ce cadre que NEUPROCF a entrepris d'identifier les molécules (protéines, lipides) qui pourraient représenter les biomarqueurs pronostiques de la sévérité. D'autre part, les chercheurs ont développé une stratégie fondée sur l'analyse *in silico* de la protéine CFTR (produit du gène du même nom) mutée en association avec des données expérimentales pour proposer les nouvelles molécules correctrices. Un des objectifs de ce projet a été d'étudier les mécanismes moléculaires qui favorisent la survie de ces cellules inflammatoires dans le but, à terme, de moduler leur fonction et de limiter leur potentiel destructeur.

¹ France (Inserm, APHP et Inserm-Transfert), Royaume-Uni ("University College, London" et "University of Wales, Cardiff"), Suède ("Uppsala University" et "Karolinska Institute"), Pologne ("Polish Academia of Science" et "Institute of Mother and Child", Varsovie), Allemagne ("Universitätsklinikum Ulm" et Proteosys GmbH.), Portugal ("University of Lisboa"), République Tchèque ("Pragua Hospital")

Quatre avancées majeures obtenues dans les domaines clinique, fondamental, et méthodologique

- **L'histoire clinique de 130 patients** a permis de dégager des facteurs pronostiques d'évolution et d'établir un score clinique prédictif de la gravité de la maladie.
- **La modélisation dynamique du fragment de la protéine CFTR contenant l'une des mutations les plus importantes, la mutation F508del**, a permis d'identifier des niches potentielles pour les molécules correctrices. L'analyse systématique informatique de plusieurs centaines des milliers des molécules disponibles dans des « banques » a abouti à la caractérisation une quinzaine de molécules potentiellement correctrices. Les expériences réalisées sur le modèle cellulaire "in vitro" ont dégagé 4 molécules actives. Ces 4 molécules sont en cours d'étude. « *Cette approche novatrice pourrait déboucher sur de réelles avancées thérapeutiques* », estime M. Edelman.
- **Une nouvelle méthode pour l'analyse des lipides** a été développée. Ce développement est, et sera, appliqué pour rechercher des marqueurs lipidiques dans la mucoviscidose, et pourra être utilisé dans différents champs de recherche fondamentale et/ou appliquée des autres maladies. « *Jamais une telle approche n'a été tentée pour la mucoviscidose ni pour aucune autre maladie* », précise Aleksander Edelman.
- **L'étude des cellules inflammatoires**, en particulier des neutrophiles sanguins, a contribué à mettre en évidence de nouveaux mécanismes impliqués dans la survie de ces cellules, ces mécanismes pouvant, à terme, être des cibles de thérapeutiques anti-inflammatoires.

Enfin, la collaboration entre les équipes françaises, polonaises et allemandes (notamment avec une PME, Proteosys GMBH) a permis d'obtenir une amélioration substantielle de l'analyse quantitative des protéines par la technique dite de spectrométrie de masse (nouvelle méthode de préparation des échantillon de sérums, marquage isotopique et analyse informatique des données), et à l'identification des 2 nouvelles cibles pour la pharmacothérapie de la mucoviscidose (2 protéines de l'inflammation : annexine1, coronine). Ces deux protéines s'ajoutent à l'ensemble de molécules biomarqueurs de la sévérité.

Contact chercheur

Coordinateur scientifique :

Aleksander Edelman

Unité Inserm 845 « Centre de recherche croissance et signalisation », Paris

Tel : 01 40 61 56 25

Mel : aleksander.edelman@inserm.fr

Références bibliographiques

1. HINZPETER A, FRITSCH J, BOROT F, TRUDEL S, VIEU DL, BROUILLARD F, BAUDOIN-LEGROS M, CLAIN J, EDELMAN A, OLLERO M. MEMBRANE CHOLESTEROL CONTENT MODULATES CLC-2 GATING AND SENSITIVITY TO OXIDATIVE STRESS. **J BIOL CHEM.** 2007 JAN 26;282(4):2423-32.
2. BAUDOIN-LEGROS M, HAMDIOUI N, BOROT F, FRITSCH J, OLLERO M, PLANELLES G, EDELMAN A. Control of basal CFTR gene expression by bicarbonate-sensitive adenylyl cyclase in human pulmonary cells. *Cell Physiol Biochem.* 2008;21(1-3):75-86.
3. BROUILLARD F, FRITSCH J, EDELMAN A, OLLERO M. Contribution of proteomics to the study of the role of cytokeratins in disease and physiopathology. *Proteomics Clinical Applications* 2008 ; 2, Issue 2: 264-285
4. SERMET-GAUDELUS I, SOUBERBIELE JC, RUIZ JC, VRIELYNCK S, HEUILLON B, AZHAR I, CAZENAVE A, LAWSON-BODY E, CHEDEVERGNE F, LENOIR G. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. 2007. **Am J Respir Crit Care Med.** 175(9):951-7.

**Faculty of 1000 Medicine: evaluations for Sermet-Gaudelus I et al Am J Respir Crit Care Med 2007
May 1 175 (9) :951-7**

5. OLLERO M, BROUILLARD F, EDELMAN A. Cystic fibrosis enters the proteomic scene: new answers to old questions. *Proteomics*. 2006. 6(14):4084-4099.
6. BAUDOIN-LEGROS M, HAMDAOUI N, BOROT F, FRITSCH J, OLLERO M, PLANELLES G, EDELMAN A. Control of basal CFTR gene expression by bicarbonate-sensitive adenylyl cyclase in human pulmonary cells. *Cell Physiol Biochem*. 2008;21(1-3):75-86.

Invited lecture:

Mac Gill University A. Edelman CFTR interactome : what we can learn from proteomic and in silico analysis.
North American Cystic Fibrosis Conference: invted lecture by A. Edelman "CFTR gene expression"