



Approches pharmacologiques envisageables pour le traitement de la pancréatite chronique

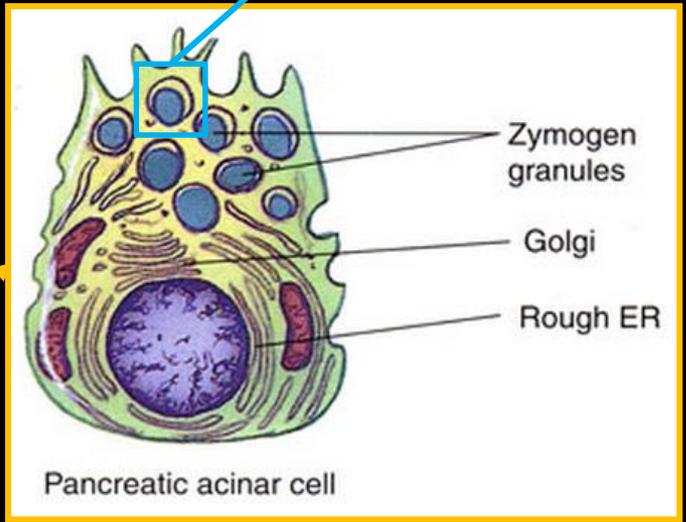
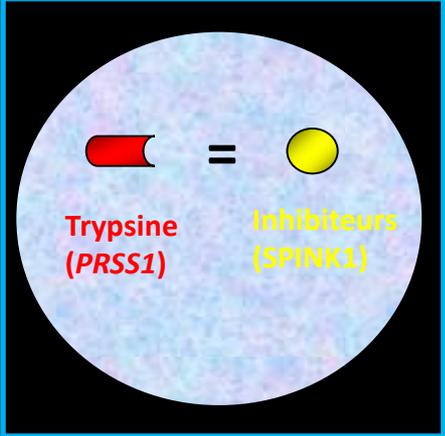
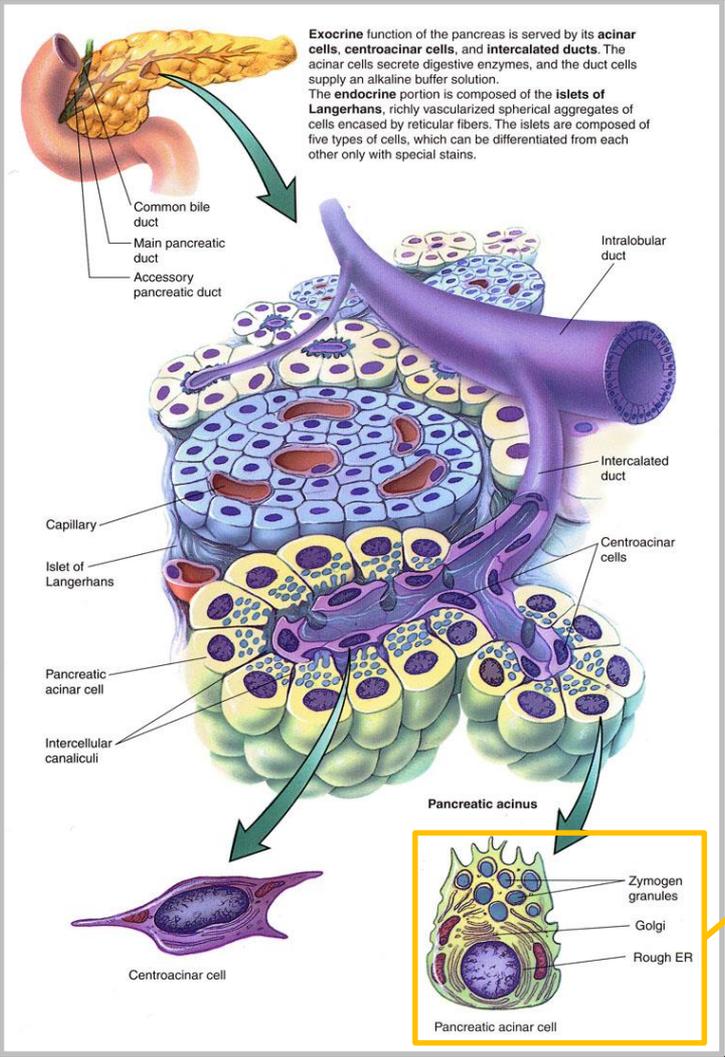
Dr. Arnaud BOULLING

Chercheur INSERM

Journée APCH – 09/06/2018

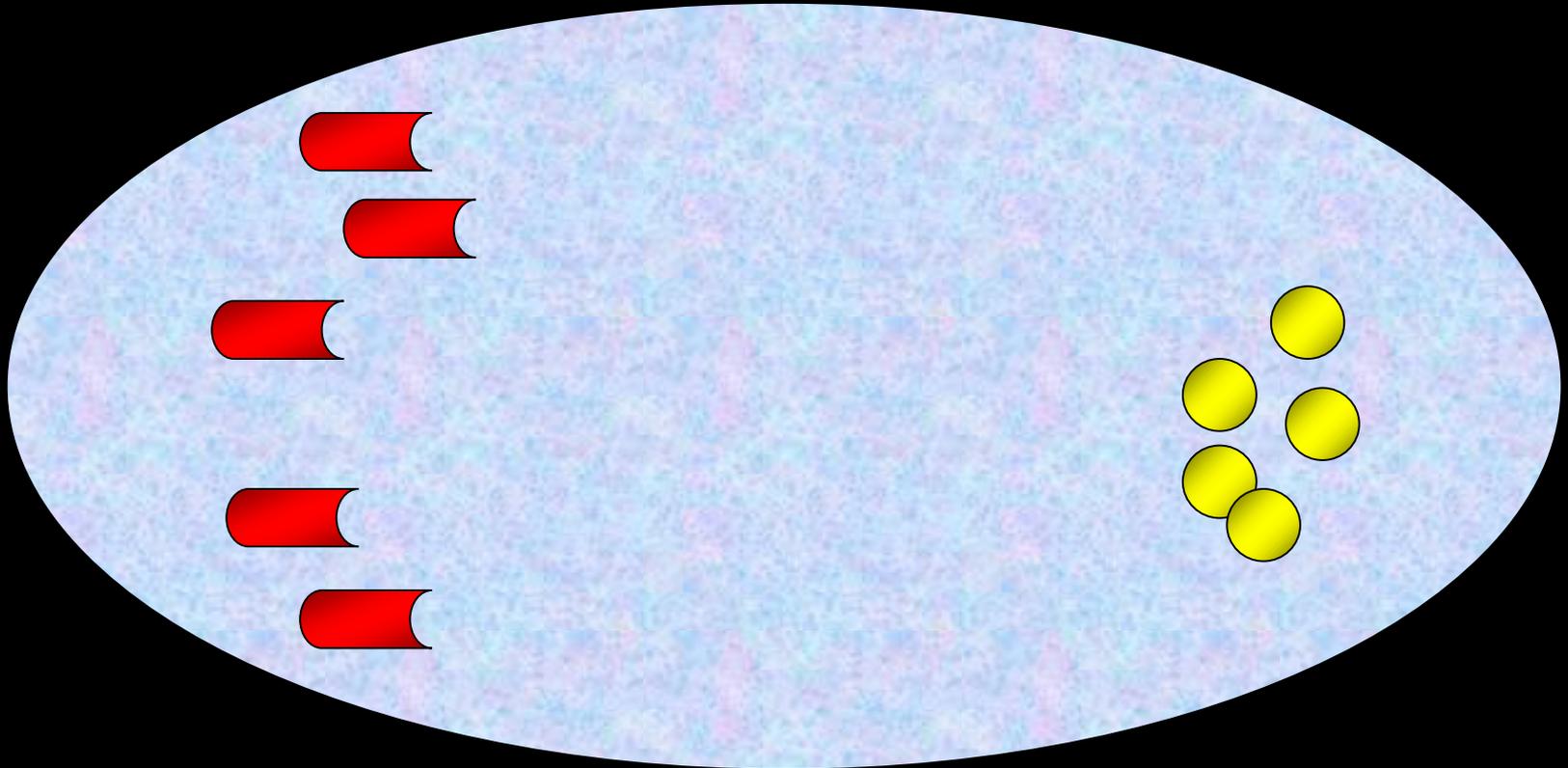
RAPPELS

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



RAPPELS

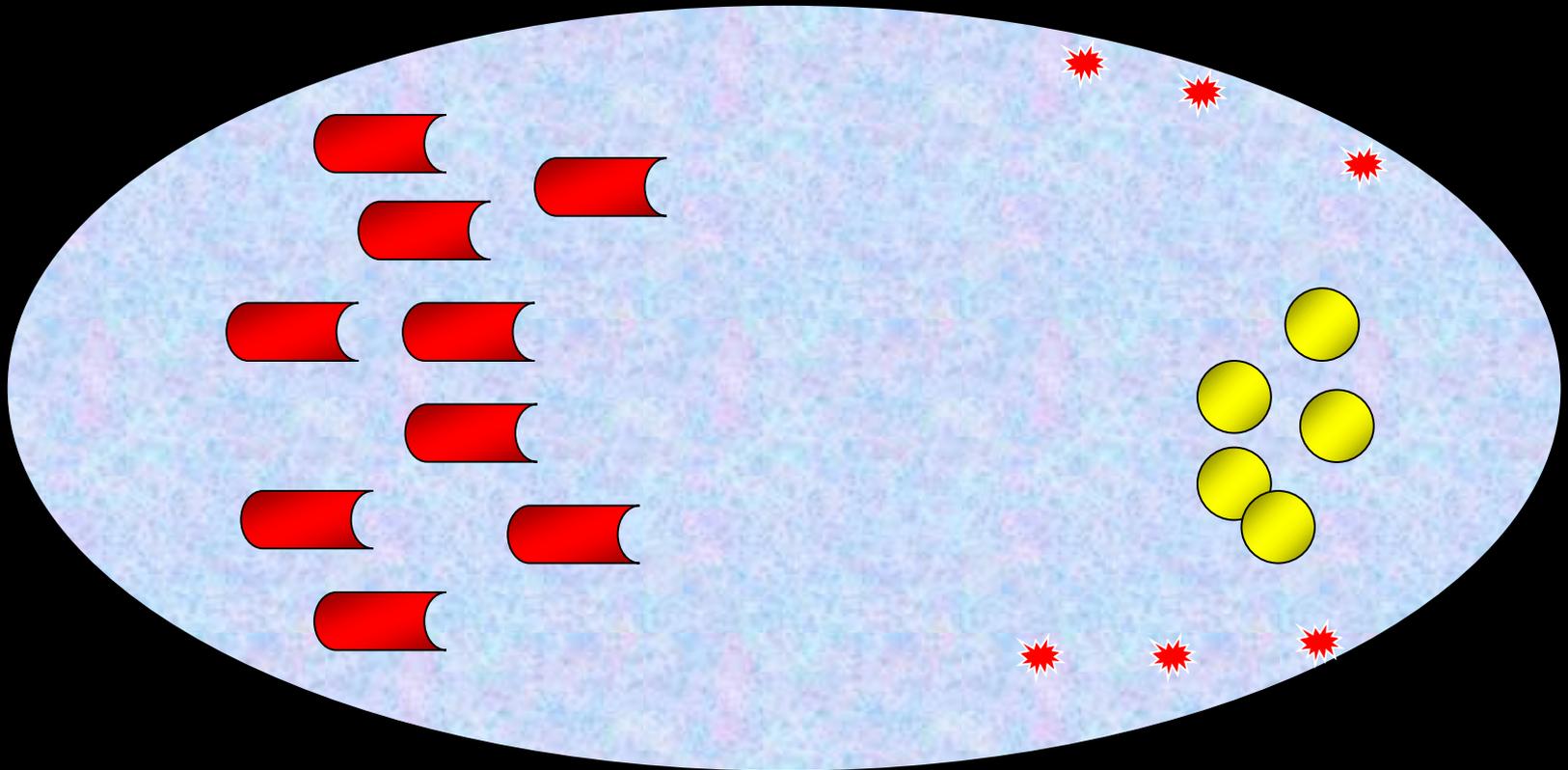
- La cellule exocrine du pancréas, un fragile équilibre... (2)



Situation normale

RAPPELS

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

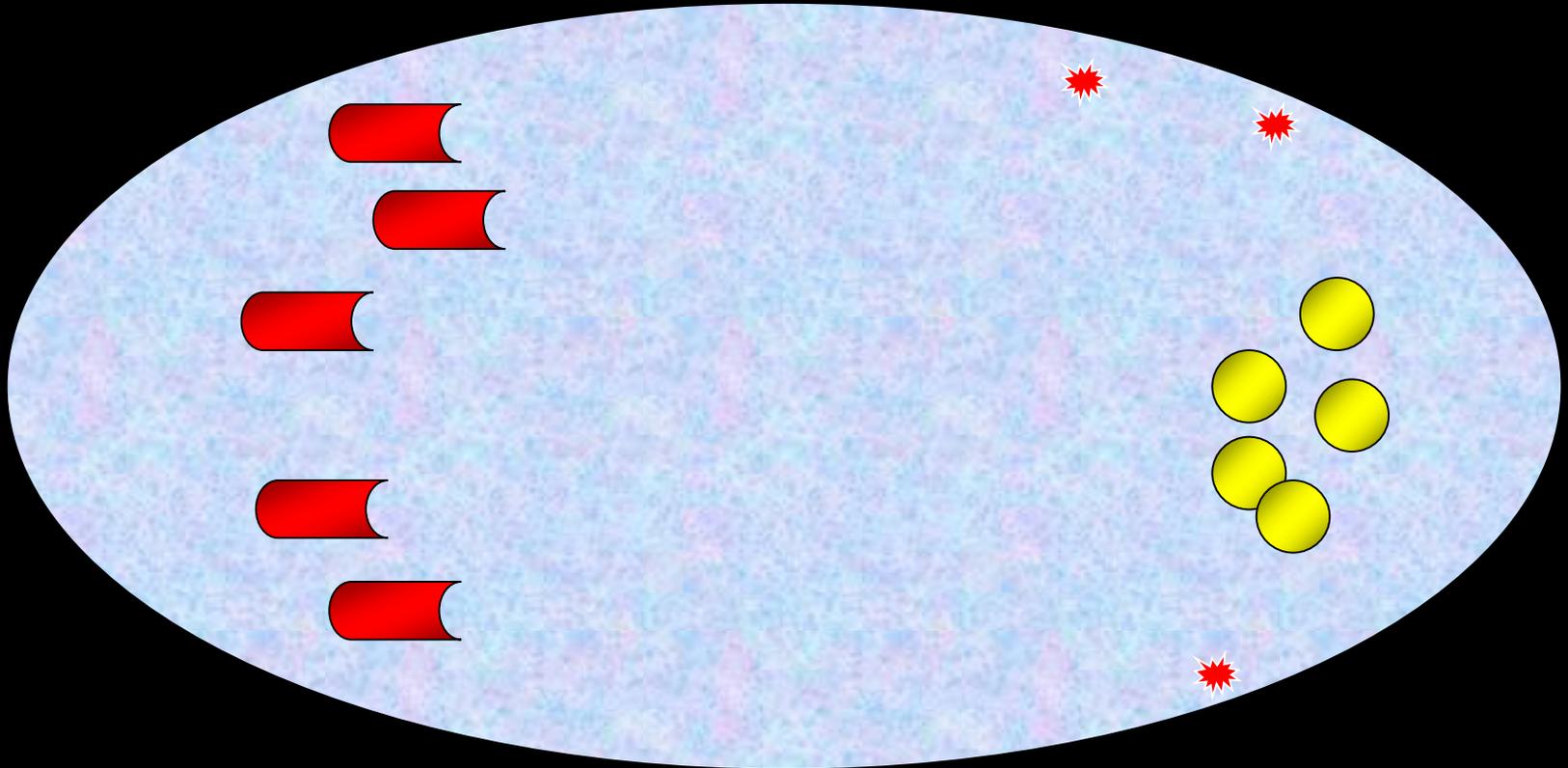


Excès de trypsine

→ Pancréatite

RAPPELS

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



Manque d'inhibiteur

→ Pancréatite

QUESTION

Comment rétablir
cette équilibre ?

Inhibiteur
(SPINK1)

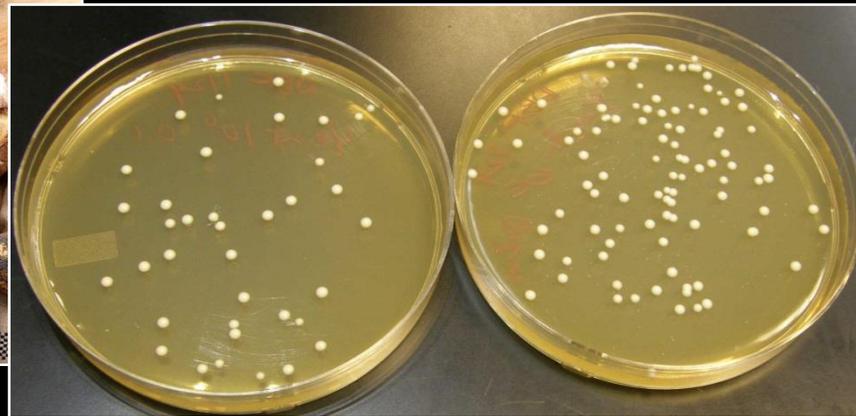
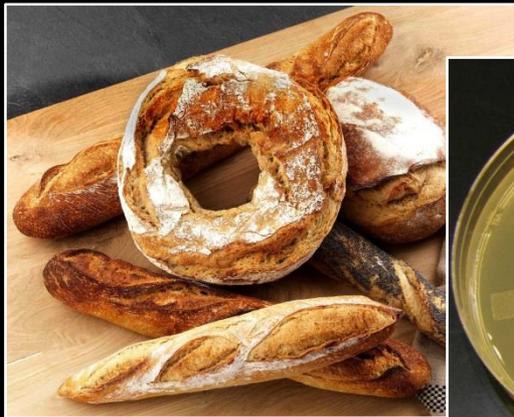
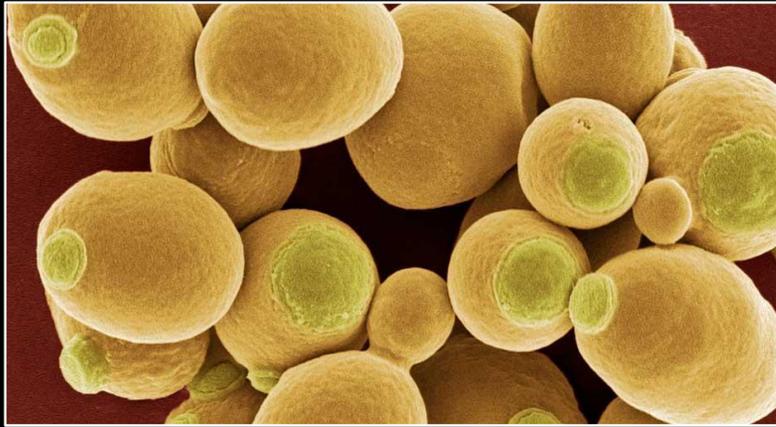
Trypsine
(PRSS1)



PISTES THÉRAPEUTIQUES

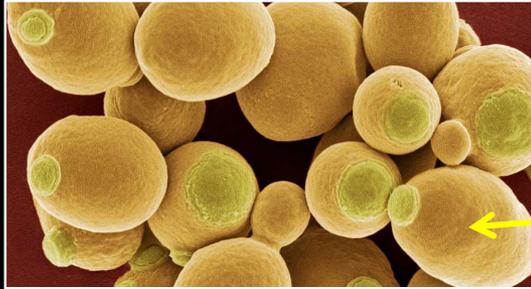
- Option 1 : apporter un nouvel inhibiteur (chimique)

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



PISTES THÉRAPEUTIQUES

- Apporter un nouvel inhibiteur (chimique)



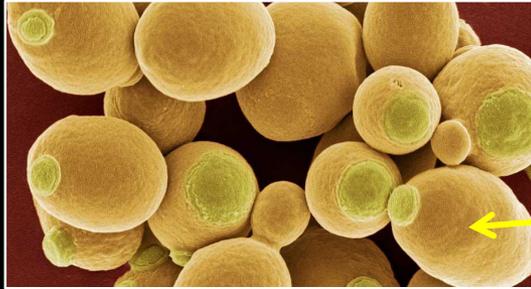
Incorporation du gène
PRSS1 humain

Activation du gène
PRSS1 humain

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

PISTES THÉRAPEUTIQUES

- Apporter un nouvel inhibiteur (chimique)



Incorporation du gène PRSS1 humain



Ajout d'une molécule à tester sur la boîte

Activation du gène PRSS1 humain

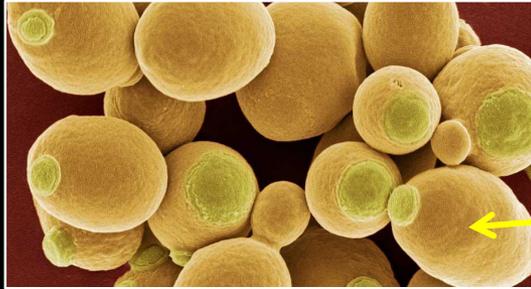


La trypsine est produite par PRSS1. Si la **molécule** est capable de bloquer l'activité de la trypsine, **la levure survie**

Des centaines de composés peuvent être testés de cette manière !

PISTES THÉRAPEUTIQUES

- Apporter un nouvel inhibiteur (chimique)



Incorporation du gène
PRSS1 humain



~~Activation du gène
PRSS1 humain~~

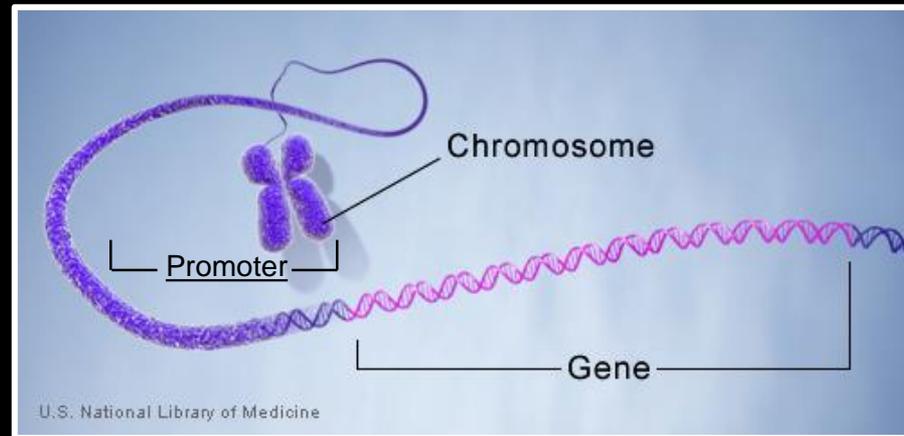
La trypsine humaine
n'est pas produite
par la levure.

PISTES THÉRAPEUTIQUES

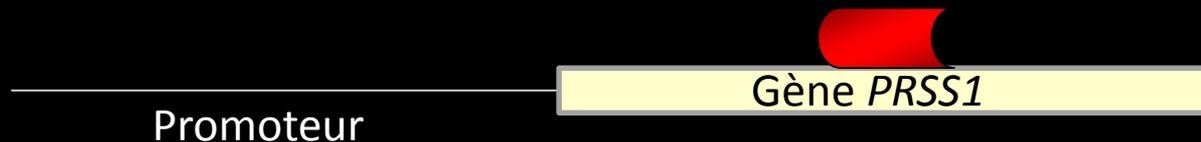
- Option 2 : diminuer la production de trypsine

Les facteurs de transcriptions, clés de l'expression des gènes

RAPPELS



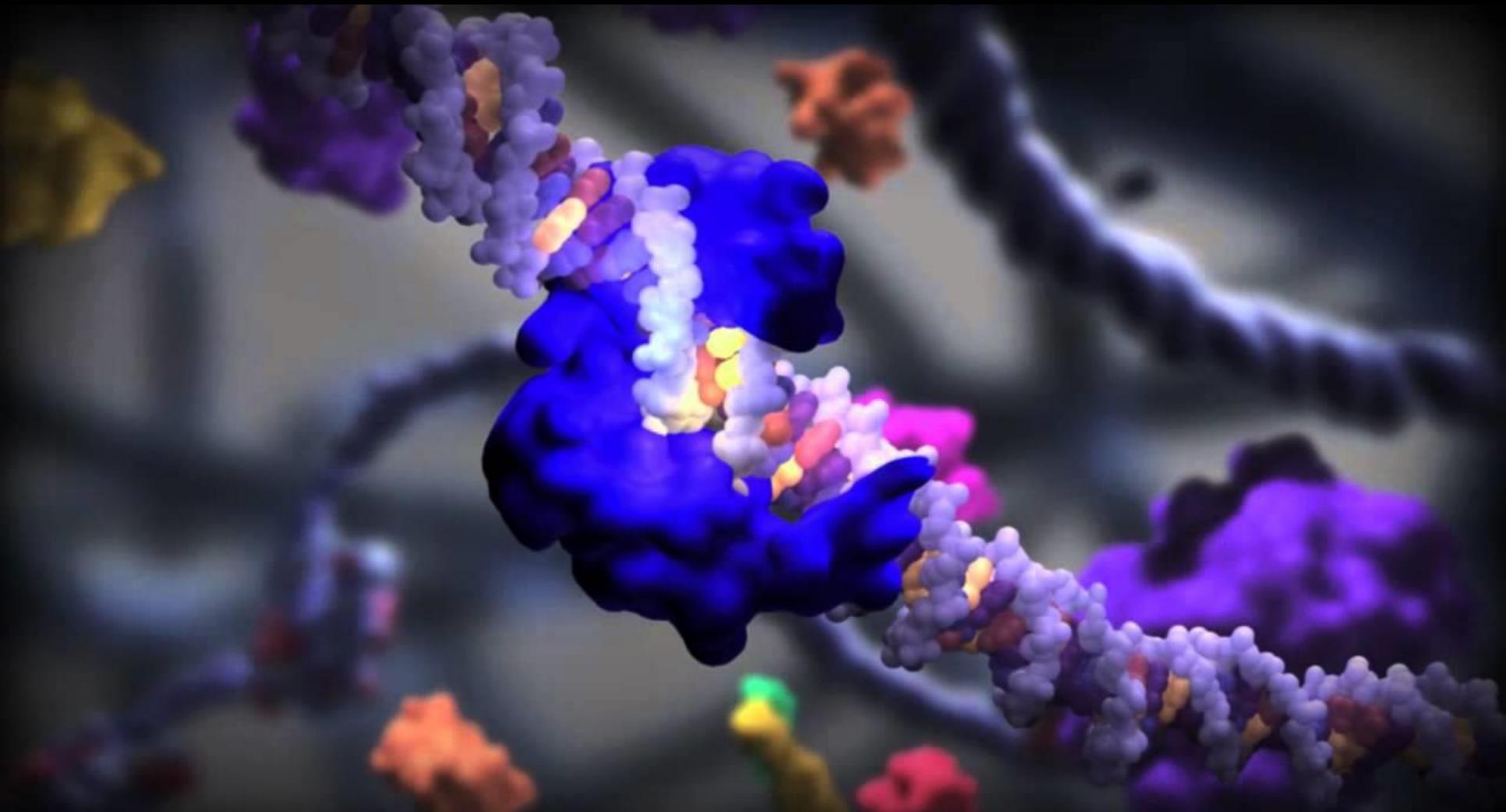
Facteur de transcription



PISTES THÉRAPEUTIQUES

- Option 2 : diminuer la production de trypsine

Les facteurs de transcriptions, clés de l'expression des gènes



PISTES THÉRAPEUTIQUES

- Option 2 : diminuer la production de trypsine

Idée : diminuer/annuler l'activité du facteur de transcription qui active le promoteur de la trypsine



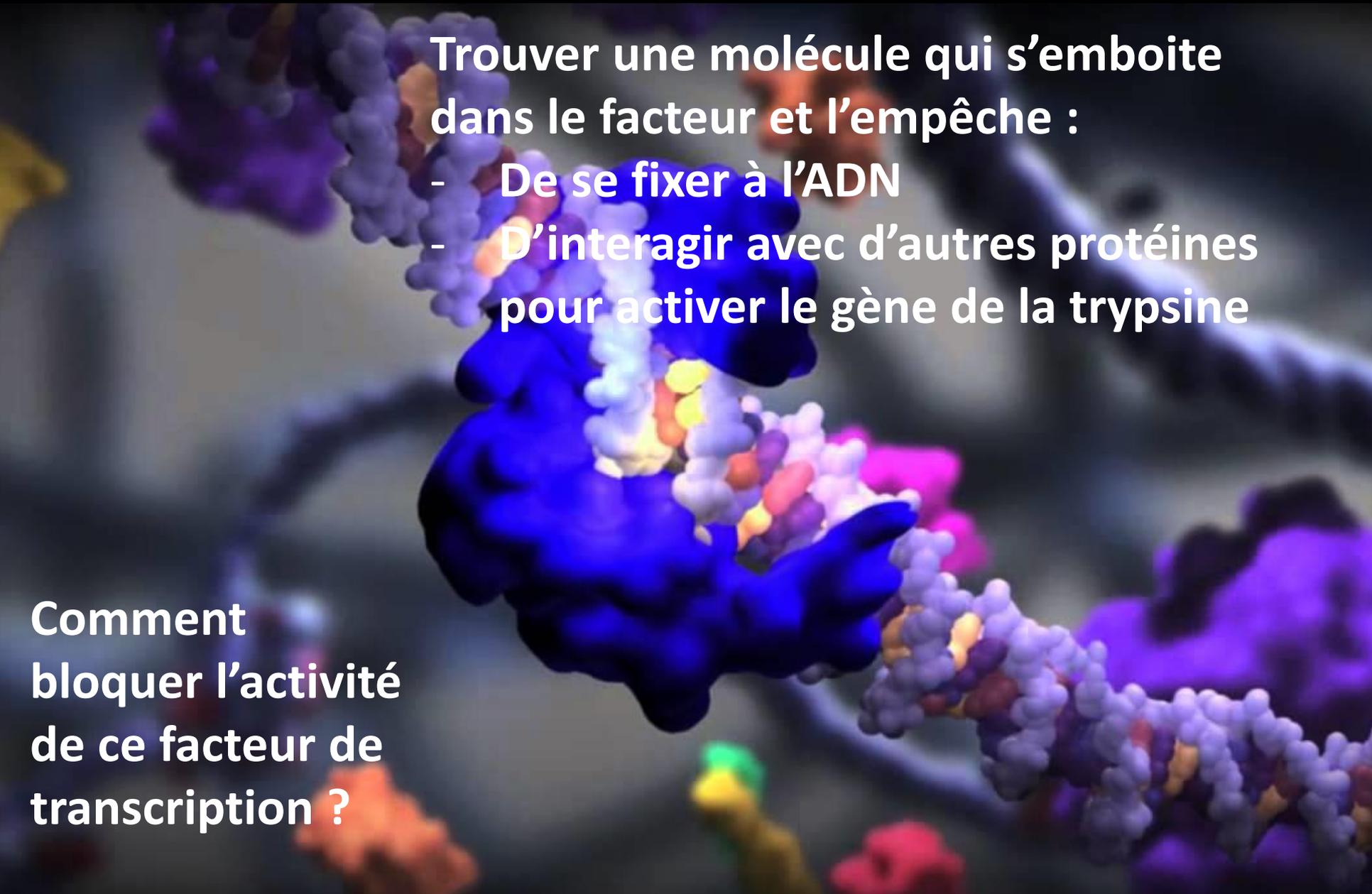
Facteur moins efficace =
moins d'activation du
promoteur de la trypsine =
moins de trypsine produite

QUESTION

Trouver une molécule qui s'emboîte dans le facteur et l'empêche :

- De se fixer à l'ADN
- D'interagir avec d'autres protéines pour activer le gène de la trypsine

Comment bloquer l'activité de ce facteur de transcription ?

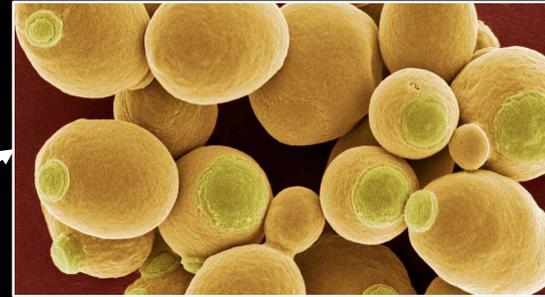


IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

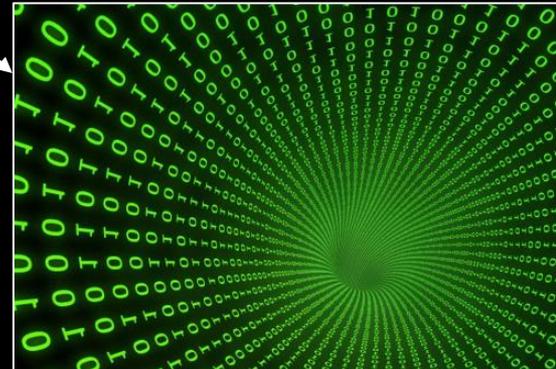
- Stratégie : criblage de molécules



Criblage expérimental
(modèle cellulaire, par ex. la levure)



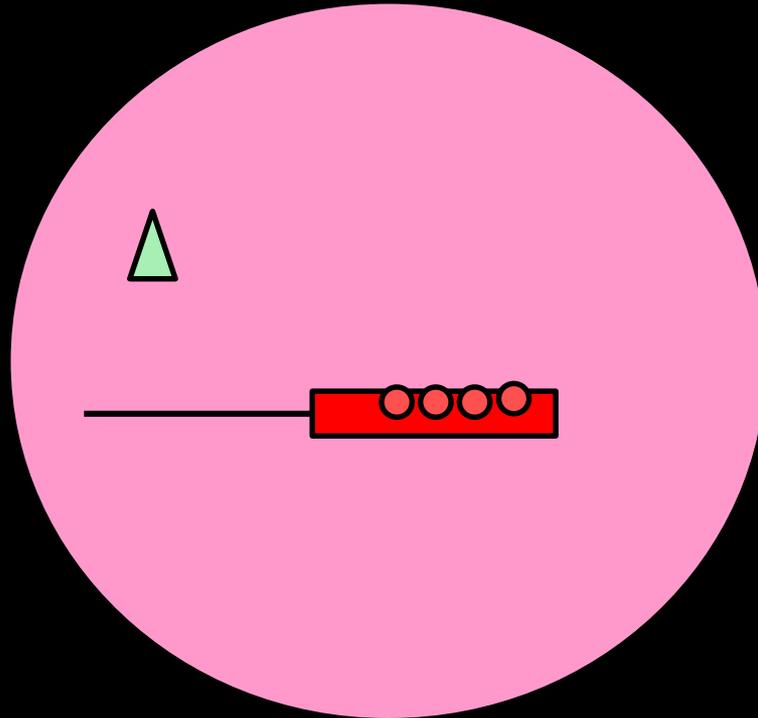
Criblage bioinformatique



IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

- Criblage expérimental (souvent dans un modèle cellulaire)

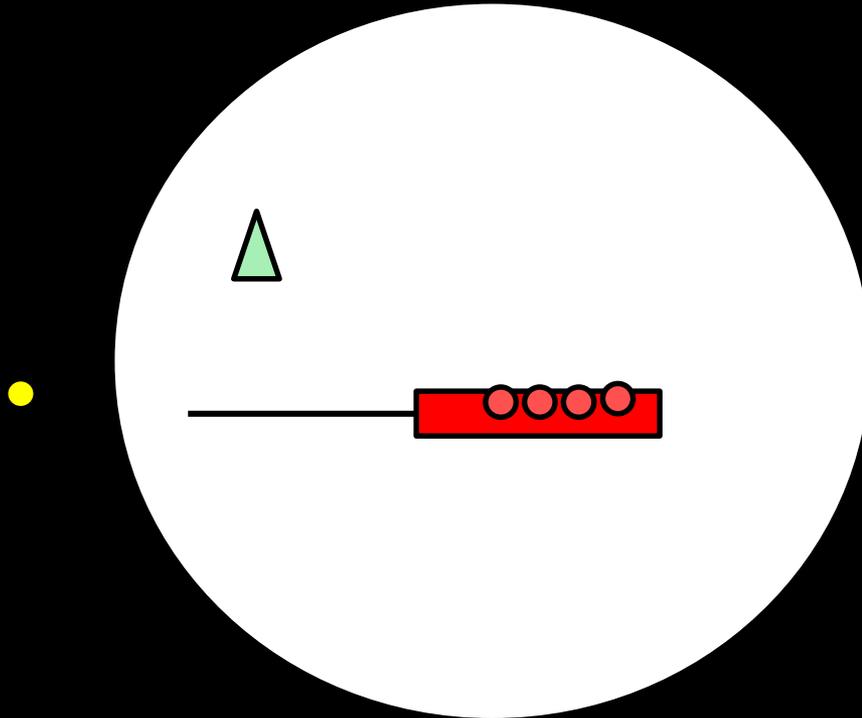
Exemple de la levure



IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

- Criblage expérimental (souvent dans un modèle cellulaire)

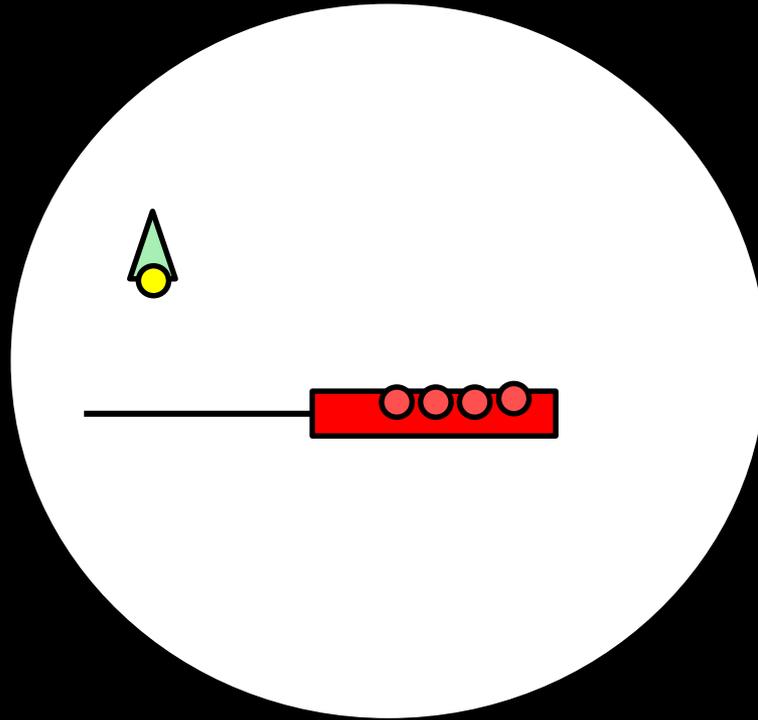
Exemple de la levure



IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

- Criblage expérimental (souvent dans un modèle cellulaire)

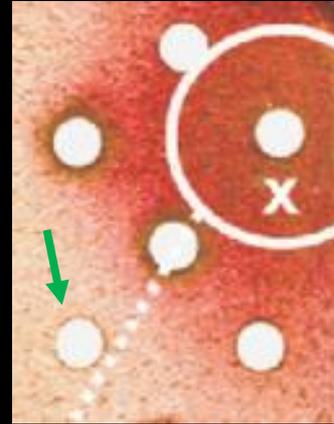
Exemple de la levure



IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

▪ Criblage expérimental (souvent dans un modèle cellulaire)

- On fait pousser les levures sur des boites avec du milieu nutritif et on dépose des patchs contenant les molécules à tester
- Si les levures deviennent blanches autour du patch, la molécule est active !

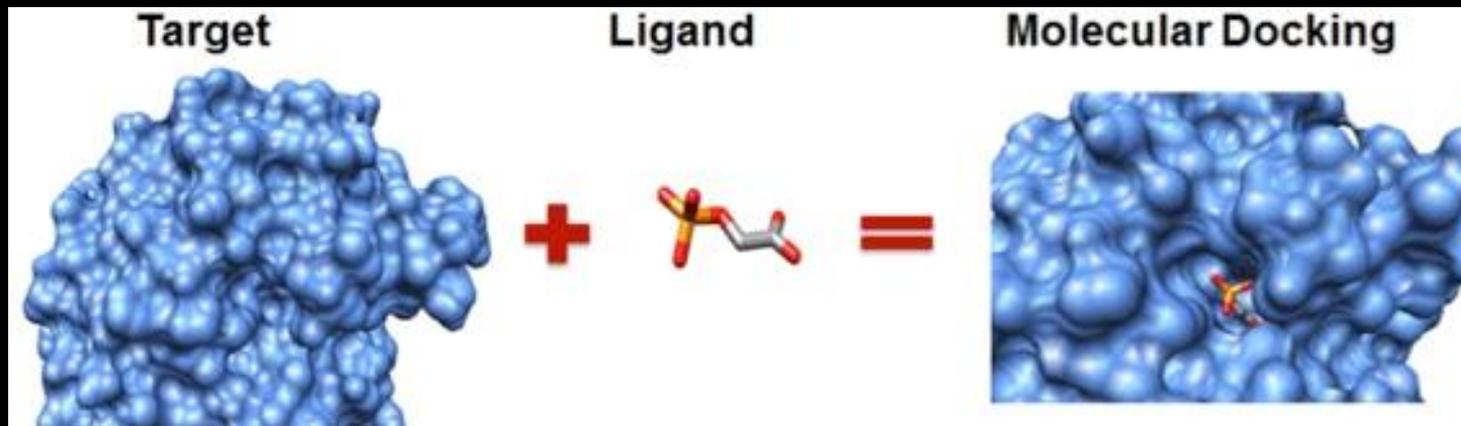


- Criblage fonctionnel
- Attention l'effet peut être indirect

IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

▪ Criblage bioinformatique

- Il repose sur des bases de données constituées depuis des années contenant la structure de très nombreuses protéines et molécules



IDENTIFIER ET VALIDER UNE MOLECULE

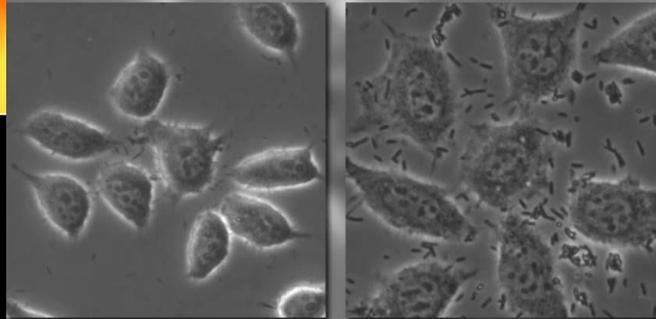
■ Validation

- A ce stade, de nombreux tests doivent encore être fait avant d'envisager un essai sur l'homme...

In vitro



En cellules



In vivo



A RETENIR

- Viser les facteurs de transcription = stratégie plus appropriée
 - Facteur de transcription = quantité moindre
 - Bloquer la synthèse de la trypsine = solution plus universelle (pb de spécificité des mutations avec un inhibiteur)
- Quelques données préliminaires intéressantes...

Replacement of Rbpj with Rbpjl in the PTF1 complex controls the final maturation of pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*. 2010. Masui et al.

“In Rbpjl(ko/ko) mice, acinar differentiation was incomplete and characterized by decreased expression (as much as 99%) of genes that encode digestive enzymes or proteins of regulated exocytosis and mitochondrial metabolism”

→ A combiner avec des substituts d'enzymes digestives

Il existe aussi quelques autres facteurs de transcription intéressants pour cette stratégie (travaux en cours...)

Merci pour
votre attention !



ASSOCIATION DE TRANSFUSION SANGUINE
ET DE BIOGÉNÉTIQUE
GAËTAN SALEUN



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

